



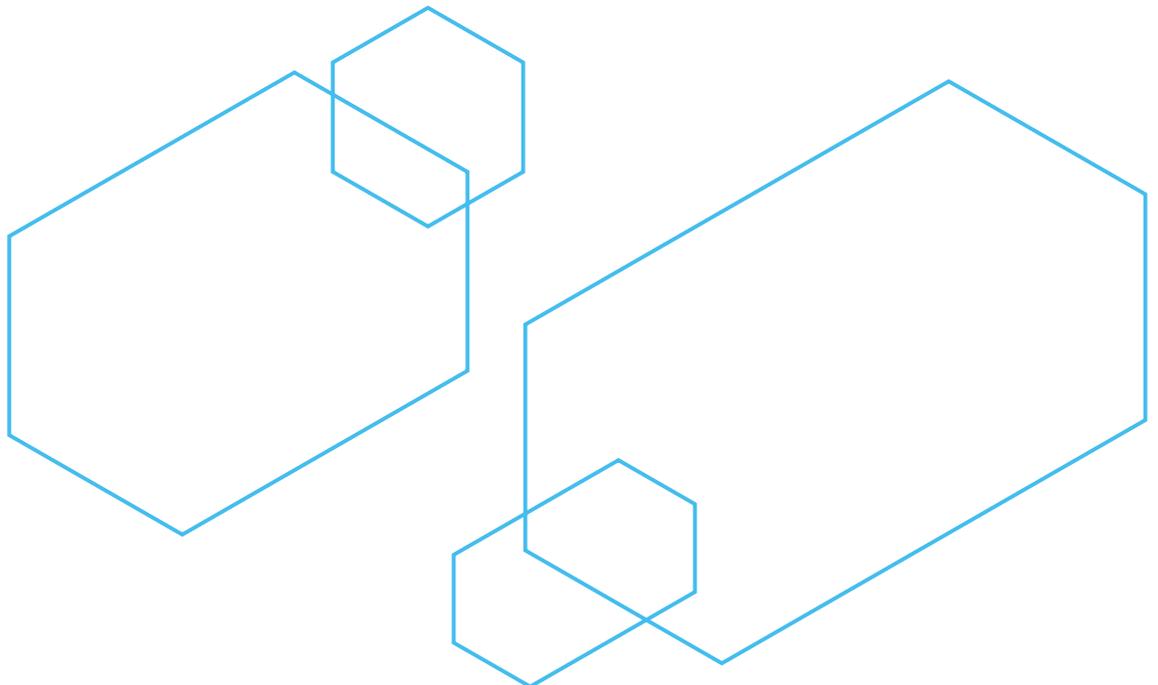
未来健康： 新兴生物材料

概要

健康是人类生存的基石，也是高质量生活的关键。因此，这一领域的研究代表了全球对更健康未来的美好愿景。更加美好的未来应当是一个更加健康的未来。然而，不断变化的社会和地球环境带来了各种各样的健康挑战。新冠肺炎等传染病的快速传播和环境污染等问题严重威胁着人类福祉。现代生活方式加剧了慢性疾病和心理健康问题的风险。应对这些共同的健康挑战已成为全球当务之急。

材料对我们的生活品质有着重要影响，从日常消费品到复杂的医疗设备及手术材料，创新的材料不断改善着人类的健康状况。材料科学通过提供先进的医疗设备、改善药物传递系统、创新诊断工具，以及开发智能监测和可持续材料等，为公共卫生和个人健康提供了强大支持。材料科学的进步已成为推动健康发展的关键因素，未来人类健康的改善将更加依赖于材料科学的创新与发展。新材料的研发和应用推动着健康产业的发展，并将孕育新的未来产业，加速形成新质生产力。

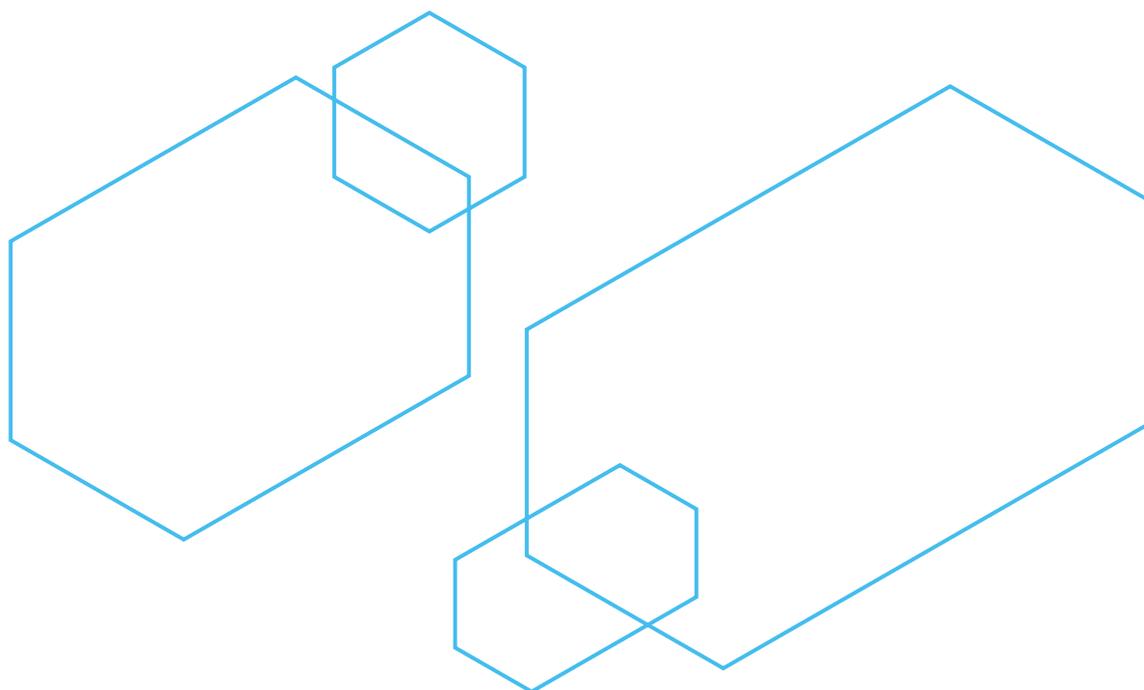
本报告是西湖大学未来产业研究中心与美国化学文摘社CAS（隶属美国化学学会）的联合研究成果，报告对生命健康相关的材料发展态势进行了研判。西湖大学未来产业研究中心是首家由国家批准设立、前瞻谋划未来产业的科研机构，重点聚焦生命原理及未来医药、分子智造与功能、未来材料设计及创造等领域，致力于以基础科学研究和前沿技术突破催生未来产业，将促进人类健康福祉作为其核心使命之一。CAS凭借其丰富的科学家团队、庞大的索引内容合集以及先进的数据分析能力，能够对科学趋势全景提供深刻见解。西湖大学未来产业研究中心和CAS组织合作探讨了材料在应对人类健康挑战中的作用，旨在揭示材料未来的发展趋势，为相关科研和产业发展提供前瞻性见解，并在科学、产业和投资界引发深入讨论，促进广泛交流，共同为人类应对健康挑战、构建美好生活贡献力量。



目录

概要

一、导言	1
二、抗菌材料	4
三、脂质材料	27
四、生物墨水	50
五、可编程材料	73
六、蛋白质材料	98
七、自愈合材料	118
八、生物电子材料	141
九、用于生物医学应用的可持续材料	167
十、结论	192
十一、研究方法	195



一、导言

回望二十年，生物材料的研究与开发飞速增长。这些材料旨在与人体相互作用，发挥其诊断和治疗功能，有望彻底改变医疗卫生领域的局面。本报告涵盖材料众多，包括能够支持抗肿瘤药物靶向肿瘤细胞并释放药物有效载荷的材料；被切割或剪断后自行愈合的材料；随时间推移被人体安全吸收的植入式器械材料以及导电、柔软、可拉伸的材料，用于制造动态人体组织和精密电子设备之间双向电子接口的复合材料等等。

本报告之所以能呈现前所未有的深度与广度，得益于西湖大学与化学文摘社在跨学科领域专业知识的有效动态整合，以及“CAS内容合集”的强大支撑。该数据库作为全球最大的人工整理科学数据库，包含化学、生物医学、材料学等领域的5,900多万份期刊和专利记录，并由相关领域专家分析，揭示了其中讨论的物质、化学反应和科学概念。

本报告涉足八个新兴研究领域，并代表着生物材料领域中最活跃、快速增长的研究领域。我们选择这些领域是基于数据科学家和生物材料科学家的紧密合作与协同研究。这一过程涉及利用先进的自然语言处理方法对新兴研究领域进行识别，并根据生物材料科学家对识别结果的迭代式反馈，实现了识别结果的调整和改进。这份报告还多次经同行评审，确保其中各项发现均具有科学严谨性。

本报告中每个研究领域都对应一个章节，每个章节均始于最新发表趋势的布局、探索和研究，并进一步就以下几方面进行深入分析：

1. 比较期刊和专利发表数量的增长情况，作为衡量领域研究、开发和商业化兴趣趋势的指标。
2. 期刊发表领先的研究机构。
3. 领先的专利权人及其地理分布。
4. 按地域划分，专利发表的时间趋势。
5. 提交专利族的首次专利申请，以及专利族后续国家申请的流向。

随后，本报告介绍和讨论了每个主题领域中使用的材料及其关键应用。在整个讨论中，列举代表性文献以进一步阐释该主题领域中的显著性趋势。文中大多数章节提供额外的数据，便于探讨与相应章节特别相关的主题（例如，自愈合材料章节包含用于提供自愈合特性的化学机制分类）。

为了突出近期创新生物材料的研究示例，各章节均包括2018—2023年8月知名期刊文章和专利发表的列表。这些示例的选择基于数据分析，并综合考虑期刊影响因子、引用次数和专利权人等相关指标。最后，本报告识别分析了每个主题领域面临的挑战和难题。

本报告提供了一系列前瞻性的见解，探索了生物材料领域的持续创新和发展。一些主题领域（如

七、自愈合材料

(一) 引言

自愈合材料是指在受到机械、热和化学诱导损伤后，不借助于外部协助而恢复其原有特性的材料。例如，自愈合聚合物基凝胶可以设计成具有可逆的交联，在注射过程中受到剪切力时，交联会被破坏，从而使其能像液体一样通过窄针流动。当材料在体内静止后，重新形成交联，恢复其凝胶状的流变性质。¹

同样的方法也可用于在静态条件下修复大块材料中的裂缝、切口或断裂。当自愈合材料两个不连接的面接触时，可逆键可以重新形成，结合物质的相互扩散，实现两个面的连接。在生物医学应用环境中，这可以使伤口敷料、植入器械和支架²更有弹性、更坚固、更可靠，因为这些装置对于由于机体的动态条件而遭受的损伤不能通过自然过程予以修复。^{3,4}

上述提到的两种自愈合类型都是通过含有单宁酸的生物相容性聚乙烯醇（PVA）基水凝胶来表现的。⁵这种材料在聚乙烯醇和单宁酸之间含有高密度的强氢键，可以反复断裂和重新形成，从而赋予材料自愈合特性。当这种材料的两个切片接触时，切片之间形成的粘合在2小时内恢复到其初始拉伸强度的87%。在微观水平上，动态流变测试表明，交联

在高剪切应变下被破坏，去除高剪切应变后70秒内凝胶状特性大部分恢复。

在更广义的范畴中，学术界已经提出了各种基于不同的物理过程和化学的合成自愈合概念。研究人员在聚合物、聚合物复合材料、陶瓷、混凝土材料和金属中进行了广泛的自愈合研究。自愈合聚合物的应用最为广泛，主要是因为聚合物系统易于进行化学功能化和改性，且诱导流动性所需的温度相对较低。⁶由于许多聚合物具有生物相容性，并且能够赋予其类似于生物组织的力学性能，因此聚合物在生物医学领域的应用更加广泛。

在本章中，首先，我们将考察2003—2023年期间自愈合生物材料领域的期刊和专利出版物的趋势。接下来，我们将讨论用于赋予生物材料自愈合特性的化学机制，这与所使用的特定化学物质和功能密切相关。然后，我们将分析从“CAS内容合集”中提取的与该领域所用物质相关的趋势，以及它们最突出的应用。最后，我们将重点介绍一些代表新趋势的期刊和专利出版物。



(二) 期刊发文和专利申请趋势

图1显示了2003—2023年期间期刊和专利出版物的数量。过去20年，期刊出版物的数量一直在稳步增长，这种趋势预计在2023年还将持续。专利出版物的数量也显示出稳步增长，但2020年到2022年增幅有所降低。和大多数其他新材料一样，与这种材料相关的期刊出版物的数量明显多于专利出版物的数量。2021年和2022年期刊与专利的比率增加，表明对自愈合材料的研究集中在早期研究阶段，而不是商业开发阶段。

期刊出版物数量最多的机构以及平均单篇被引次数如图2所示。总的来看，该领域的大多数出版物来自中国的研究机构，美国和荷兰也各有一个机构。伊利诺伊大学的单篇平均被引次数最多，其次是西安交通大学和哈尔滨工业大学。

图3显示了按国家划分的专利出版物情况，包括商业和非商业专利权人。中国专利权人占商业和非商业类专利出版物的80%，其次是美国，占这两类专利的7%—8%。商业类中，美国之后是日本、韩国和以色列；而在非商业类中，专利权人数量排在美国之后的国家依次为韩国、印度和法国。

图4显示了按国家/地区划分的专利出版物随时间变化的趋势。在图中，我们再次看到中国专利权人的专利出版物数量很大。自愈合材料领域的专利活动在2012年左右开始增加，大多数发生在2016年之后，并且截至2023年仍在增加。我们在图中看到的另一个趋势是，从2016年开始，韩国专利权人的专利活动显著增加，使得韩国2016—2023年的专利出版物数量仅次于中国。

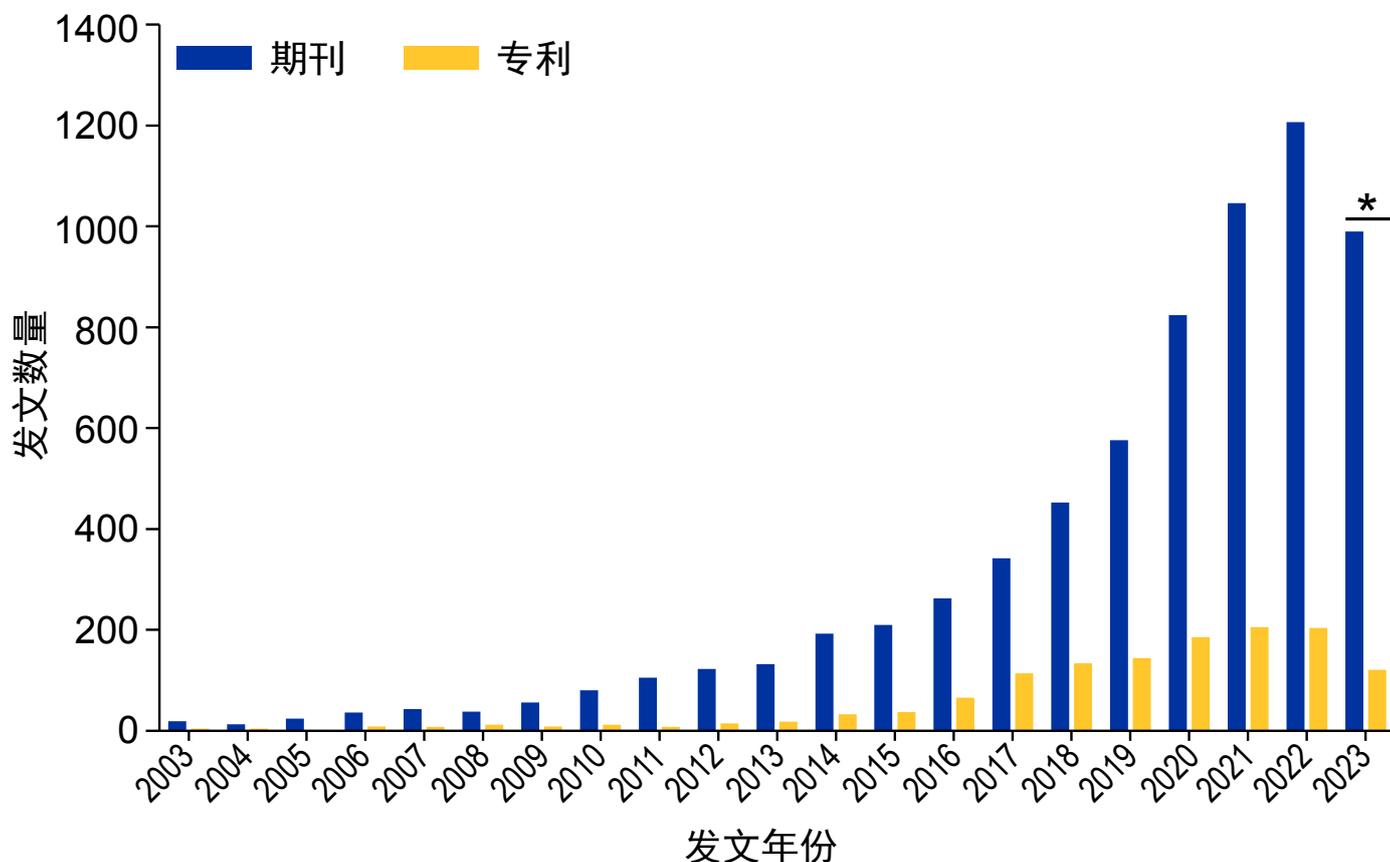


图1: 2003—2023年期间自愈合生物材料领域每年的期刊发文和专利出版物数量。* 2023年数据截至8月。

图4(B)显示了国家专利局和专利合作条约(PCT)体系的专利活动流程。其中,“活动”的定义为发布专利文档(申请或授予专利)的事件。左栏显示了专利活动数量排名前十的专利权人所在的国家/地区。右栏显示了专利活动发生的专利局。中间栏表示受理该专利族中第一个专利申请的专利局。

图4(B)中的数据表明,几乎所有在中国申请的专利,其专利族中的第一专利申请都是由中国国家专利局受理的。在美国,专利族中的第一专利申请通常也是由美国专利商标局受理的,仅有一小部分申请是通过PCT受理的。在日本和韩国的专利权人中也存在这种趋势。

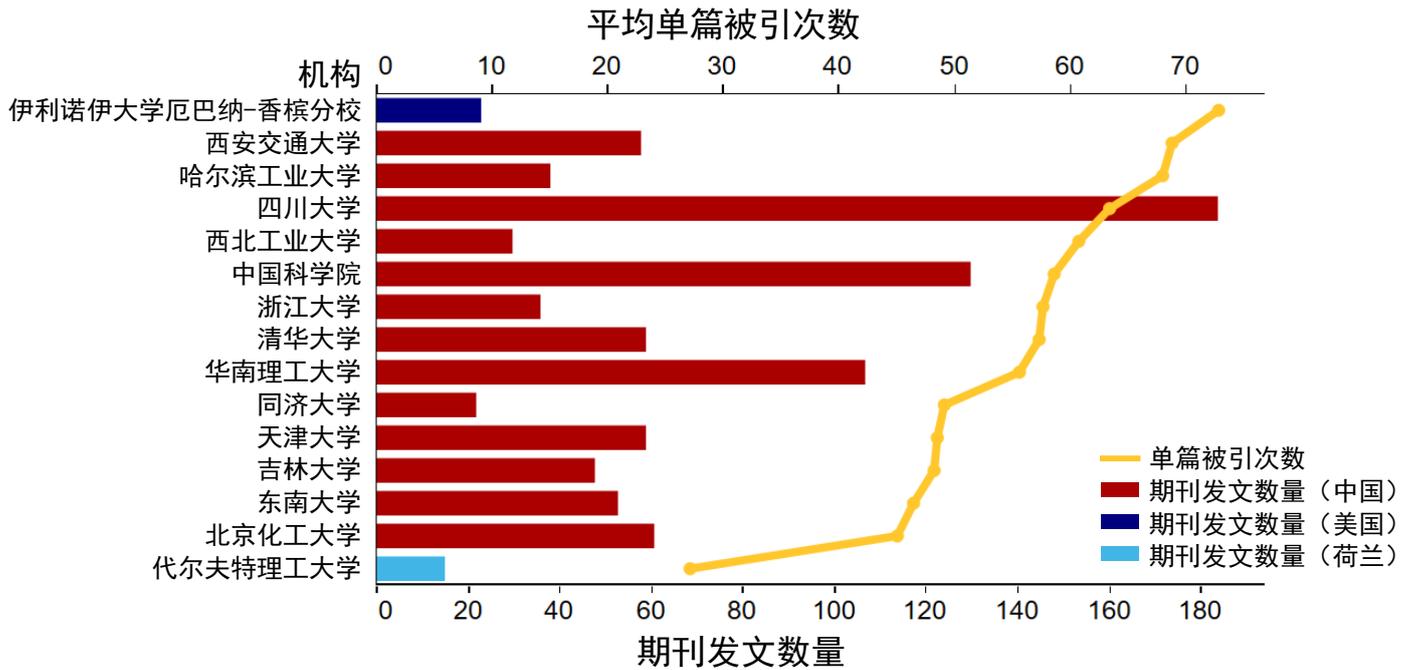


图2: 平均单篇被引次数排名前15位的研究机构 (黄线)。条形表示2003—2023年期间的出版物总数; 条形颜色表示机构所在国家/地区。

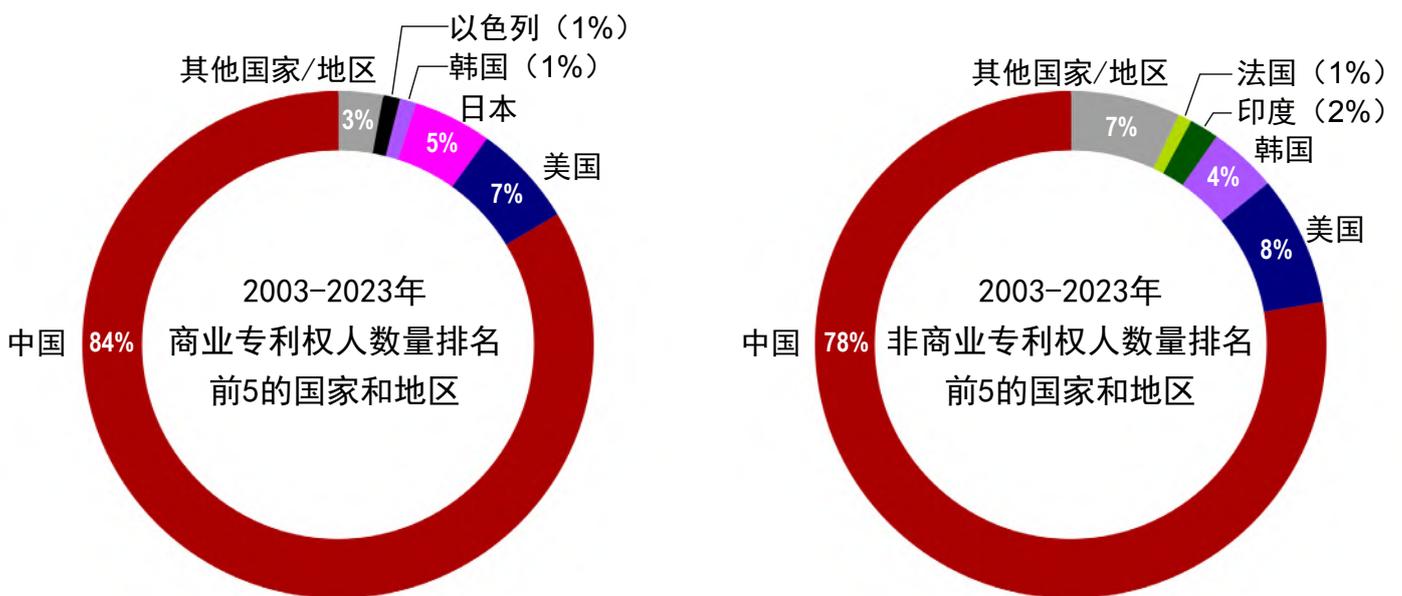


图3: 2003—2023年间, 商业 (左) 和非商业 (右) 实体自愈合生物材料专利出版物数量排名靠前的国家/地区。(如其他章节所示, 前10名有所减少, 因为前5名专利权人国家/地区以下的专利出版物数量相对较少。)



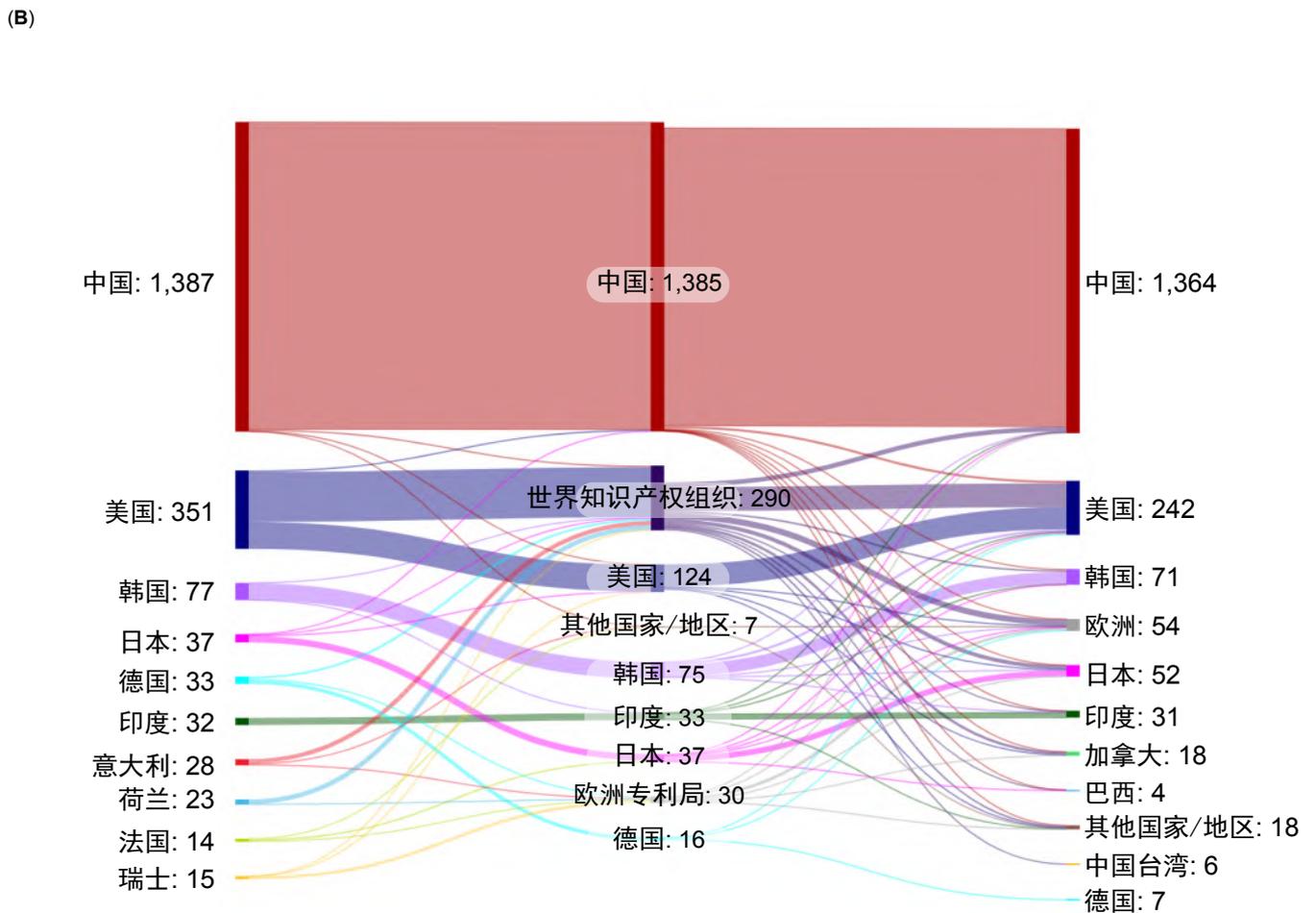
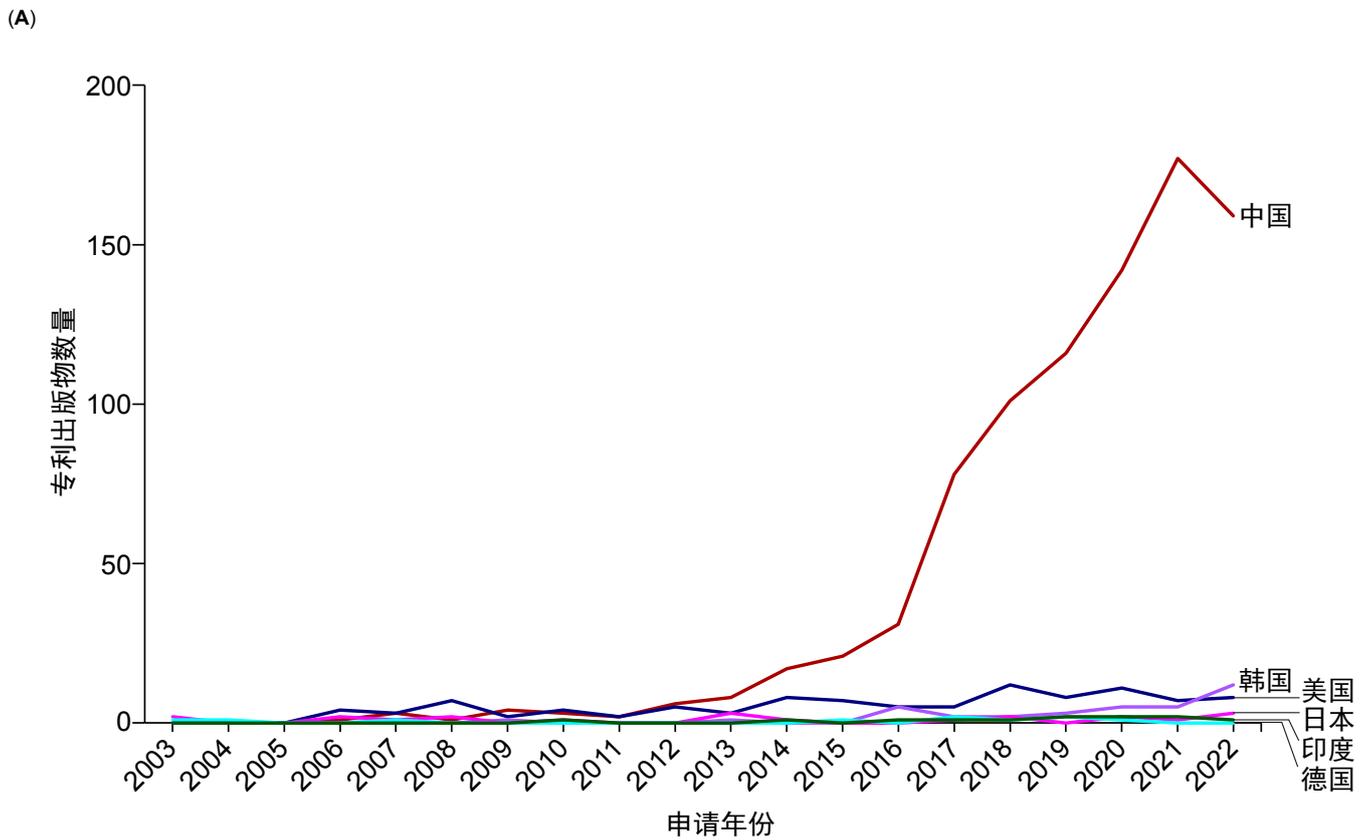


图4: (A) 2003—2022年期间排名前6的专利权人国家/地区的专利出版物数量。(B) 桑基图展示了专利族专利权人所在国(左)、专利族首次提交申请的专利局(中)和专利族成员流向的专利局(右)。

(三) 关键材料和应用

化学机制

多种化学相互作用可用于赋予聚合物自愈合特性。如第一节中的示例所述，氢键结合是一种常用的可逆相互作用。^{7,8}氢键比共价键弱，因此，为确保这种方法有效，必须有足够的氢键空间密度。然而，氢键结合是一种特别方便的自愈合化学作用，并且断裂的氢键可以在室温下重新形成，因此可以通过几种类型的化学作用结合，灵活选择材料。⁹

在聚合物中具有自愈合特性的其他常用非共价相互作用包括疏水、¹⁰主-客体、¹¹静电、 π - π 堆积、¹²和金属-配体配位相互作用，特别是儿茶酚和铁

(III) 离子之间的相互作用。¹³

动态共价相互作用也可以以类似的方式用于赋予材料自愈合特性。在这一组中，动态席夫碱连接被广泛用于生物材料，¹⁴在过去5年中，其应用显著增加。这些连接基于亲核试剂和醛或酮之间的反应形成键，通常是遇水可逆的亚胺键或肟键。比如基于二醛改性透明质酸和肟胺混合物的自愈合水凝胶。¹⁵席夫碱连接非常适合生物材料应用，因为它们可以在室温下无需催化剂即可轻松形成，且所需的化学功能可以加入水凝胶形成聚合物中。此外，席夫反应对pH敏感，因而可用于根据化学环境进一步控制凝胶结构的机械性质，例如，在酸性环境中选择性地释放药物。¹⁶

自愈合特性也可以通过聚合物侧链来设计，因为聚合物侧链通过第尔斯-阿尔德反应^{17,18}和迈克尔加成参与热诱导可逆的交联。¹⁹利用这些机制时，通常需要较高的温度(>100°C)来诱导自愈合，这样就限制了其应用，但也提供了控制其机械特性的额外途径。二硫键²⁰和硼酸酯键²¹是用于自愈合生物材料的其他可逆共价键。

该领域的一种常用方法是在同一材料中使用多种自愈合化学物质，以涵盖一系列机械性能和自愈

合时间范围。最近的例子包括伤口愈合水凝胶，其通过组合邻苯二酚-铁配位和席夫碱键²²，以及组合席夫碱、氢键和 π - π 相互作用²³实现自愈合；还有一种用于可穿戴传感器应用的水凝胶，采用了氢键结合硼酸酯键的组合。²⁴

自愈合化学特性还可以与其他基于聚合物物理的过程协同组合，创造多功能材料。例如基于互穿聚苯胺/聚(4-苯乙烯磺酸盐)(PANI/PSS)的水凝胶，该水凝胶结合了应变依赖的导电性和自愈合能力，可用于人体运动传感和其他应用。²⁵可在形成互穿网络之前，以2-脲基-4[1H]-嘧啶酮基团的形式向PSS添加氢键连接，将自愈合特性加入水凝胶中。

另一个例子是Bao等人开发的系统，该系统由不混溶的聚二甲基硅氧烷(PDMS)和聚丙二醇(PPG)的交替层组成，两种物质在因跨层损坏而错位后会重新对齐并自愈。²⁶3-15 μm 厚层的宏观重新对齐是由它们的不混溶性驱动的，这使得这些层最大限度地减少了PDMS和PPG之间的界面接触，并重新建立了PDMS-PPG的分层。通过在两种聚合物中添加氢键基团，实现了分子层面的自愈合以及不同层之间的平面粘合。

通过对CAS数据库的分析，水凝胶在自愈合生物材料领域得到了广泛应用。水凝胶被用作组织再生的支架、^{1,27,28}伤口敷料、²⁹⁻³²药物输送³³以及几种其他应用。除了自愈合外，水凝胶还可以被设计其他功能特性。例如，Zhang等人³⁴基于热响应性聚合物聚(N-异丙基丙烯酰胺)制作了一种聚合物水凝胶，可在温度变化20°C的环境下膨胀约20%。该材料也具有自愈合能力，主要是基于在星形和线形聚合物的混合物中发生的主-客体正交组装。

通常，自愈合材料可以分为两类：自主与非自主(基于是否需要外部刺激来启动愈合)，以及内在与外在(基于材料本身是否可以自愈合，或者是否需要额外的成分来启动愈合)。³⁵如果是外在自愈合材料，



愈合可以通过嵌入胶囊、³⁶中空纤维³⁶或血管网，^{37,38}在压力下破裂，从内部释放材料来实现。根据已发表的有关本主题文献，绝大多数现代自愈合生物材料采用的是内在机制。此外，采用自主和非自主方法的都有，具体取决于应用的需求（例如，如果热或pH响应有助于提供自愈合的额外局部控制）。

材料和物质

图5展示了愈合生物材料研发中最常用的物质。聚合物占最大比例，合成和天然聚合物的使用量大致相等。其次是有机和无机分子，接着是纯元素，纯元素可以进一步分为金属和非金属。自愈合材料中发现的其他物质类别包括矿物（如羟基磷灰石）、合金（如不锈钢），以及配位化合物。

由于水凝胶是自愈合生物材料领域中特别热门的研究领域，我们还分析了参考集中用于自愈合水凝胶的材料子集，如图6所示。

包括壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠和纤维素在内的主要天然聚合物用于自愈合水凝胶。³⁹⁻⁴²这些分子中存在多个官能团，并且能够对其进行化学功能化或改性，这有助于它们有效交联，提供类似凝胶的机械性能和自愈合能力。⁴³化学改性天然聚合物的显著例子是季铵化壳聚糖（结合了交联位点和抗菌活性）⁴⁴和氧化透明质酸（包含可以形成席夫碱连接的醛基）。⁴⁵

同样，自愈合生物材料中的大多数主要合成聚合物（包括聚乙二醇、聚乙烯醇和聚丙烯酸）也用于水凝胶。⁴⁶⁻⁴⁸自愈合生物医用水凝胶也可以在相同材料中使用凝胶形成聚合物的混合物来优化性能，例如海藻酸钠/PVA、⁴⁹明胶/PVA、⁵⁰明胶/硫酸软骨素、⁵¹二醛羧甲基纤维素/壳聚糖/聚丙烯酸。⁵²

在非金属元素中，碳的形式包括碳纤维、碳纳米管、⁵³石墨烯和石墨填料，用于赋予特定的机械和电性能。粉末形式的银以及银纳米粒子因其抗菌特

性而用于医用敷料，^{54,55}并且这两种材料都可用于传感器。⁵⁶

甘油和丙烯酸等有机小分子是自愈合水凝胶和其他应用中所用聚合物的主要原材料。⁵⁷二氧化硅是使用最广泛的无机材料；经过化学改性后可以形成凝胶结构，^{58,59}或者可以用作药物输送的密封剂。⁶⁰除氯化铁外，该类别中的大多数其他材料都用于合成自愈合材料，氯化铁也可用于形成动态交联。

在矿物质中，羟基磷灰石因其生物相容性而经常使用，并广泛用作水凝胶和骨相关应用中的填料。⁶¹其他值得注意的矿物是滑石、硼砂、蒙脱石和石膏。尤其是硼砂，可用于产生动态交联，形成聚合物系统中的自愈合特性。^{62,63}不锈钢和钛基合金因其惰性和机械强度而成为最常用的合金。

此外，我们还确定了过去5年中在期刊和专利出版物中使用量相对增长最快的物质，以确定新兴物质的趋势，如图7所示。该列表中的主要物质类别是二异氰酸酯，其次是醇类、天然聚合物壳聚糖和海藻酸钠以及石墨烯。

二异氰酸酯用于合成聚氨酯，这反过来表明聚氨酯通常是自愈合生物材料中的一类新兴物质。^{64,65}聚氨酯通常用作利用氢键结合、⁶⁶第尔斯-阿尔德反应⁶⁷和其他自愈合机制的材料的基础。聚氨酯在聚合物化学领域有着悠久的历史，因此它们的操作性、反应性和局限性是众所周知的。该列表中的醇通常用作聚氧化烯等聚合物的原料。

壳聚糖、海藻酸钠和石墨烯是自愈合水凝胶中的常见材料。总体而言，这些新兴物质表明，聚合物（主要是聚氨酯）和水凝胶是自愈合生物材料应用中最热门的研究课题。

同样，我们可以发现越来越多地用于生物医学应用的自愈合机制。^{1,6,68,69}正如本节前面所讨论的，有多种用于自愈合的化学机制，包括非共价或逆共价相互作用。

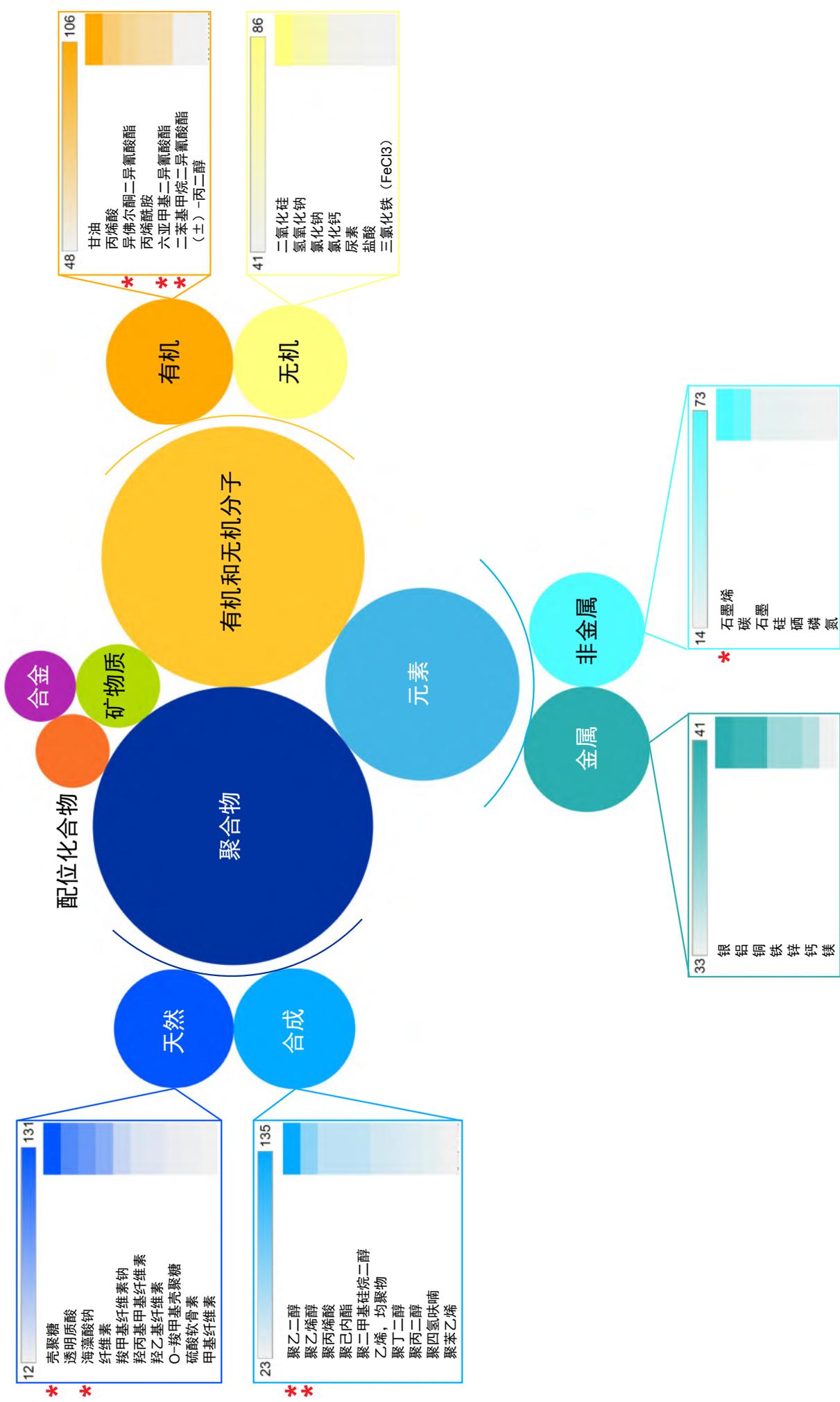


图5: 自愈生物材料中使用的物质在2003—2023年间的出版物 (期刊和专利) 数量分布气泡图。气泡的大小对应于出版物的数量。

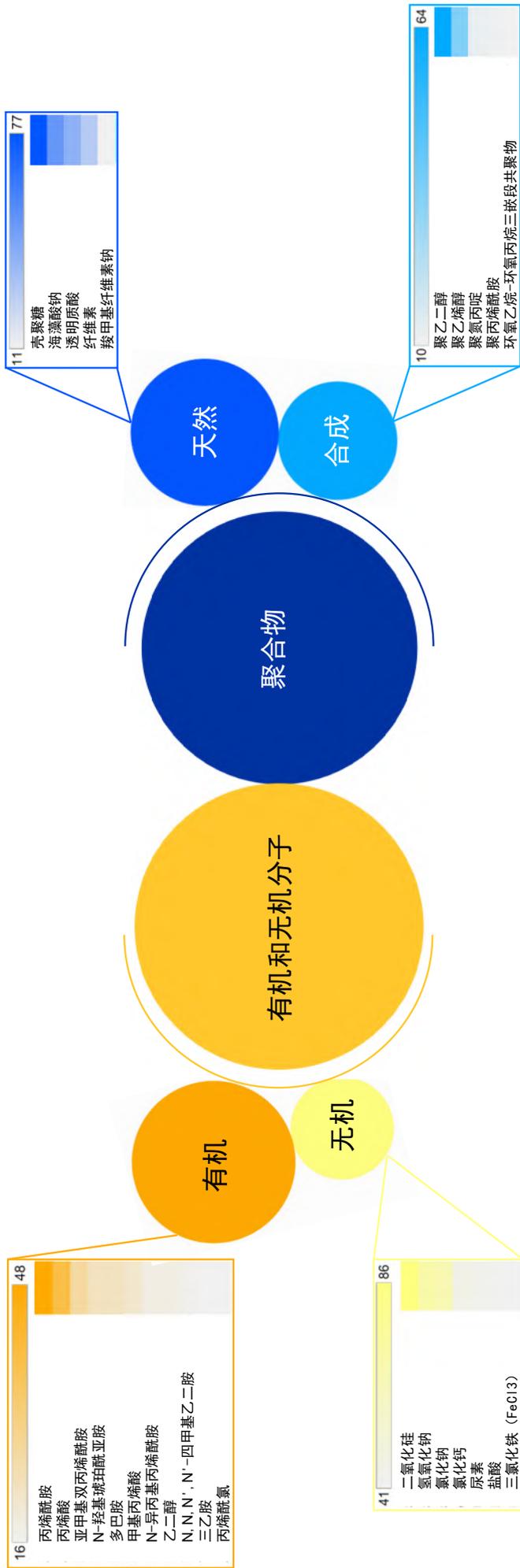


图6: 2003—2023年期间自愈复合材料中水凝胶所用材料在出版物(期刊和专利)数量方面的分布气泡图。圆圈的大小对应于出版物的数量。

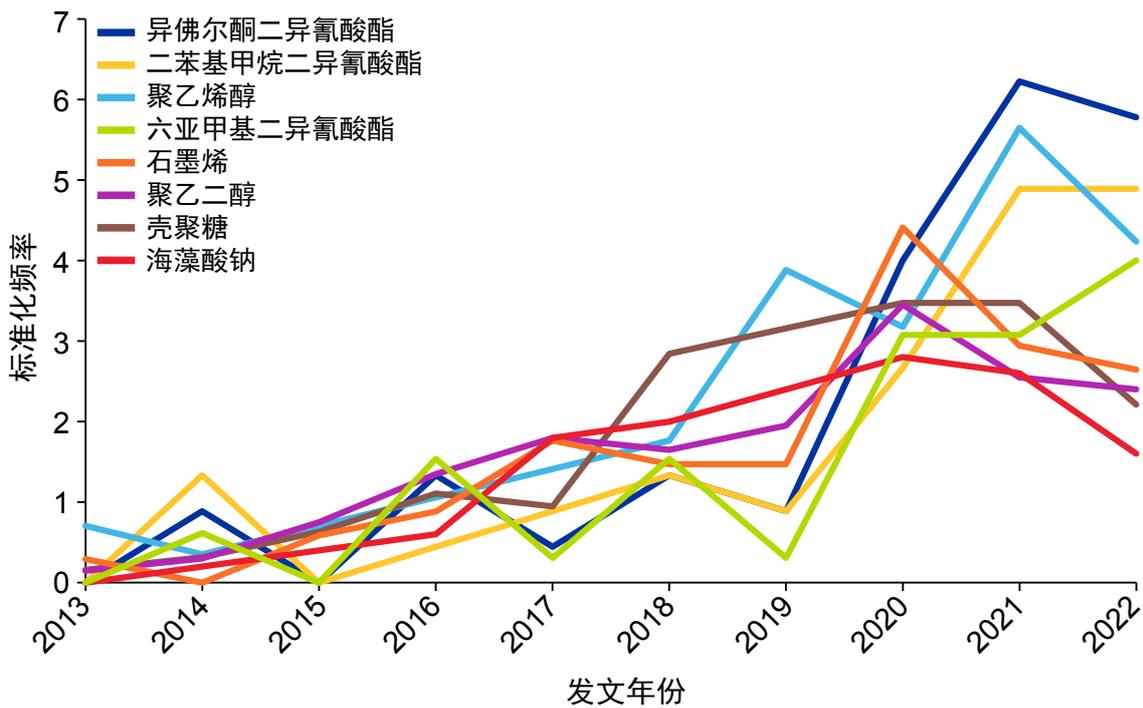


图7: 2003—2023年期间期刊和专利出版物中代表性材料的标准化频率。

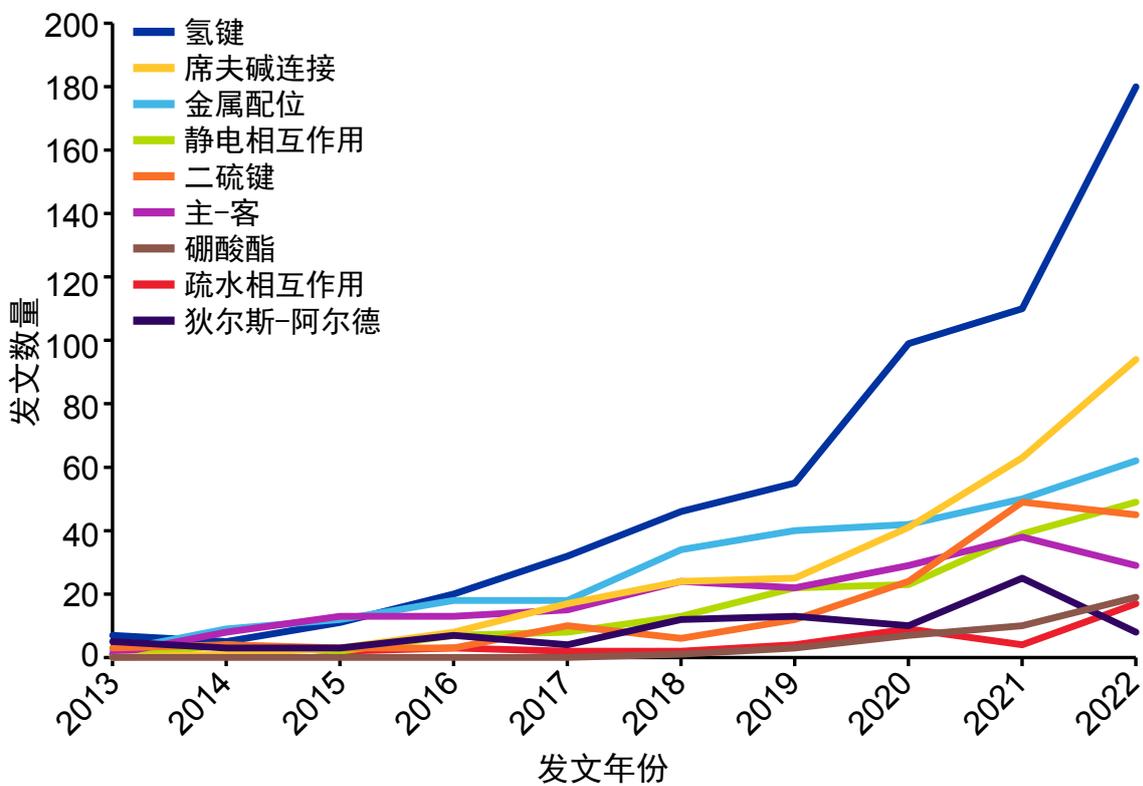


图8: 2003—2023年期间涉及自愈合机制的期刊和专利出版物数量。



图8中的曲线显示了2013—2023年期间，不同的自愈合机制在期刊和专利出版物中被引用的频率。分析表明最常被提及的机制包括氢键结合、席夫碱形成和金属配位键合。

应用

自愈合材料的发展极大地促进了多种生物医学应用的发展。具体而言，它们已经在医疗设备、药物输送系统和组织工程中得到应用，并改善了患者的治疗效果，提高了患者生活质量。图9以热图的形式展示了这些应用以及最常见的相关物质。

自愈合涂层和聚合物的一个突出应用领域是组织再生和伤口护理。^{30,70}自愈合涂层和聚合物不仅可

以注射，还可以根据光热响应¹³或通过加入抗菌材料（如季铵化壳聚糖、⁷¹莫西沙星，⁷²或二维过渡金属碳/氮化物 (Mxenes)，⁷³设计成具有抗菌特性。通过这些综合效应，自愈合伤口敷料减少了患者的痛苦，加快了愈合过程，并降低了感染几率。

将自愈合材料用于伤口愈合的一个例子是Zhang等人开发的水凝胶，该水凝胶可注射到不规则深度烧伤创面。⁷⁴这种水凝胶由羧甲基壳聚糖 (CMC) 和二醛改性的纤维素纳米晶体 (DACNC) 制成，它们源自于天然聚合物壳聚糖和纤维素。CMC和DACNC的胺基之间的动态席夫碱连接使得这种材料在注射后立即自愈合，形成完整的水凝胶，完全填充伤口并保护其免受外部环境的影响。

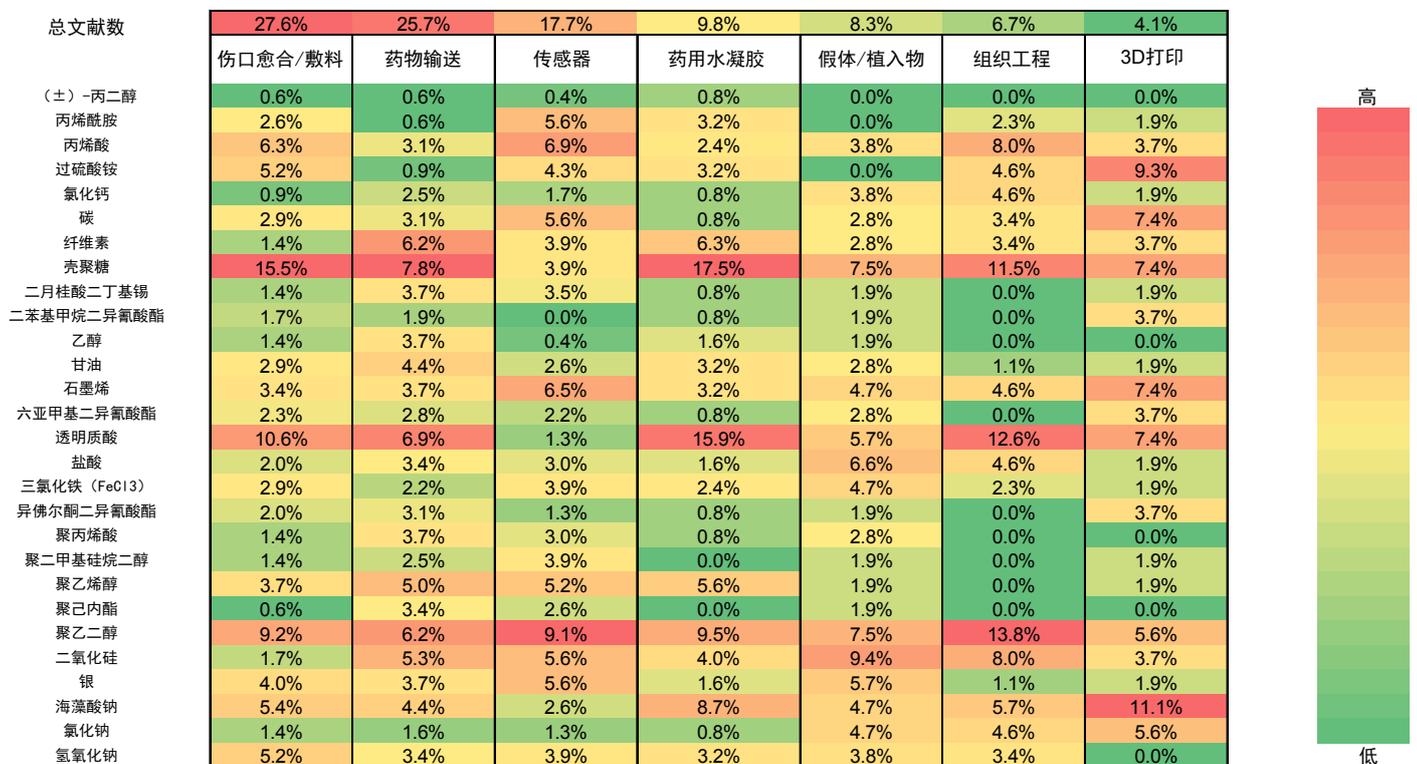


图9: 自愈合材料中最常用物质与最常见材料应用的关系热图。每种物质的相对频率已在每个应用类别中进行了计算。

另一个例子是Luo等人开发了一系列基于n-羧乙基壳聚糖和海藻酸钠的可注射自愈合抗菌水凝胶，其中含有CuS纳米颗粒。⁷⁵通过调整氧化海藻酸钠(OA)含量，可以进一步调整这种材料的物理性质，因为亚胺的密度更高，OA含量越高，储能模量越大。用于伤口治疗的导电自愈合凝胶也已得到证实。例如，Jiang等人报道了一种由聚(3,4-乙烯二氧噻吩):聚(苯乙烯磺酸盐)(PEDOT:PSS)和瓜耳胶粘液制成的可注射、生物相容、自愈合、导电材料，用于愈合身体拉伸部位(如膝盖和肘部)的伤口。⁷⁶

自2015年以来，具有自愈合特性的生物医用水凝胶备受关注，此种水凝胶可用于组织工程和再生医学，颇具前景。再生医学领域正在研究受到损伤时可以自我修复的自愈合支架，用于促进体外和体内组织和器官的发育。^{77,78}

Hwang等人使用聚丙烯酰胺(PAAM)和明胶开发了一种机械适应性互穿聚合物网络(IPN)水凝胶。聚丙烯酰胺/明胶水凝胶在物理和化学性质上与天然声带组织相匹配，因此用作语音恢复的粘性人造组织植入物。⁷⁹

自愈合材料在生物学中的另一个用途是用于开发医用植入物和医疗器械。近年来，研究已发现可注射自愈合水凝胶用于微创手术中治疗大脑和神经系统问题的应用前景。^{80,81}例如，Hsu等人开发了一种由透明质酸和壳聚糖组成的半互穿网络聚合物，制成可注射的自愈合水凝胶，用于输送神经干细胞，治疗创伤性脑损伤。⁸²

此外，血管支架、人工关节和起搏器等植入物在体内会不断磨损。使用能够自愈合腐蚀或机械力所造成微小损伤的材料和涂层，可以延长这些装置的使用寿命。这样就提高了这些装置的可靠性和安全性，同时不必频繁更换。^{83,84}

利用可注射自愈合材料进行药物输送是一个新

的研究和应用方向。自愈合材料可以装载药物(例如通过微胶囊)，并设计在目标位置或响应外部刺激而逐渐释放药物。在这种情况下，自愈合特性有助于控制注射后的药物释放介质的特性，从而提高治疗效果。^{85,86}一个常见的例子是pH响应型可注射给药凝胶，这种凝胶在酸性环境中会分解，因而可用于癌症和感染治疗中的靶向局部给药。⁵⁸在这些应用中，凝胶凭借其自愈合特性可在注射后恢复流变特性，并在破裂时进行自我宏观修复。

Mooney等人开发了一种替代药物释放策略，以超声波来破坏离子交联水凝胶。⁸⁷在该研究中，使用超声波变幅杆让化疗药物米托蒽醌在体内从自愈合注射藻酸盐水凝胶中选择性释放。研究人员还使用藻酸盐和壳聚糖基凝胶，通过其他分子、蛋白质和浓缩的寡核苷酸展示了类似的超声驱动药物释放。2019年，Ji等人报告了一种基于聚(ϵ -己内酯)-聚(乙二醇)-聚(ϵ -己内酯)三嵌段共聚物网络的结构可切换涂层。⁸⁸在吸水和冻干后，这种涂层形成了微孔形态。但是，在适度加热后(大约40 °C)可以在短短5秒钟内切换回无孔结构。

自愈合材料也可用于生物学传感应用。^{89,90}2020年，You等人报告了用于生物电子的自主超快速自愈合聚(癸二酰1,6-己二氨基甲酸二甘油酯)(PSeHCD)弹性体，⁹¹该弹性体也可重新加工成不同的形状。类似于天然的肽聚糖结构，PSeHCD被设计成具有包含酯和氨基甲酸酯基团的重复单元。酯基赋予了生物降解性，而氨基甲酸酯基能够形成广泛且均匀分布的氢键，这又赋予了弹性体快速自愈合的能力。这种材料也很容易在高温下放入模具中，重新加工成不同的形状。这种可再加工特性源于聚合物网络中的高密度氢键，氢键控制着结构，但遇热会解离。



(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1是2020—2023年期间发表的一系列研究文章，代表了自愈合材料领域的新兴趋势。这些示例的选择是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。这些文章主要用于展示当前正在研究的材料和应用的范围。

表1中值得注意的例子包括季铵化壳聚糖基自愈合水凝胶，其含有原儿茶醛-三价铁作为交联剂，能增强（由Guo等人开发的）pH响应性醛-铁键和席夫碱键形成的可逆性。²²该水凝胶显示出其具有可注射性、生物相容性和可逆粘附性，并在大鼠皮肤模型中显示了其有效的伤口愈合效果。根据存在和不存在去铁胺甲磺酸盐（一种螯合剂）的条件下水凝胶的粘附强度，为粘附的可逆性提供了证据。基于光热效应，这种壳聚糖基水凝胶的抗微生物特性也很显著。这种双重交联壳聚糖基水凝胶密封剂具有广泛应用于感染伤口愈合的潜力。

2023年初，Fu等人⁹²描述了一种基于柔软的自愈合聚脲（SSPU）与镓-铟-锡共晶合金Galinstan相结合的复合材料。SSPU通过双（3-氨基丙基）封端的聚（二甲基硅氧烷）（PDMS，Mn=3000）、三甲基六亚甲基二异氰酸酯（THI）和3,3'-二甲基-4,4'-亚联苯基二异氰酸酯（DBI）的反应获得。自愈合活性是由THI和DBI之间的动态氢键结合驱动，而Galinstan合金增加了断裂韧性，以防止机械故障且又不损失柔软度。这种方法可以有效防止材料的裂纹扩展。这种材料还可以用于人机界面中的电容应变传感器、生物电子，甚至用于仿生应用的软机器人。

由于材料费用、自体或同种异体移植的风险以及单独使用矿物材料无效等因素，颌面部硬组织（如牙本质和骨）的再生具有挑战性。为解决这个问题，Guo等人合成了一种矿化水凝胶，即聚丙烯酸（PAA）-羧甲基壳聚糖（CMC）-处理的牙本质基

质（TDM），这种基质可以自我修复且能注射。⁹³这种水凝胶复合材料所含的无定形磷酸钙，在PAA和CMC之间形成可逆的配位键，随后在稳定的牙本质基质结构内形成动态离子键和氢键。该研究表明，这种PAA-CMC-TDM水凝胶保留了其生物活性，并促进牙本质/骨硬组织的再生。

表2列出了2018—2023年期间发表的自愈合生物材料领域值得关注的专利出版物（授予专利和申请）。专利的选择基于相关性、新颖性、适用性和研究领域。

其中值得关注的例子包括转让给南京鼓楼医院的CN114246982A。该专利申请公开了一种基于4臂苯甲醛封端PEG与羧甲基壳聚糖混合物的可注射水凝胶，用以改善间充质干细胞向身体特定部位的递送。

CN111068107A（上海交通大学）描述了一种用于组织（如肌肉）再生的纤维-水凝胶复合支架。该纤维由石墨烯、褪黑素和生物相容性聚合物（如聚乳酸或聚己内酯）的混合物电纺而成，而透明质酸衍生物用作水凝胶基质。

WO2023084521（以色列理工学院研发基金有限公司）描述了一种自愈合（基于二硫化物）伤口敷料，其还包含用于测量葡萄糖水平、pH和温度的嵌入式传感器。

基于水凝胶的自愈合材料在这些专利实施例中的广泛应用，反映了水凝胶在该领域中日益增多的使用。但是，CN116284671B介绍了基于非水凝胶自愈合生物材料的最新实施例。该专利描述了肝素功能化聚氨酯的合成，其具有基于氢键和二硫键的自愈合特性。这种材料预期用于医疗植入物。

表1: 2020—2023年自愈合生物材料领域知名期刊出版物

年份	标题	期刊	研究机构	摘要
2020	用于应变和温度传感器的肌肉激励自愈合水凝胶 ⁹⁴	ACS Nano	南京工业大学	将聚苯胺纳米纤维(PANI NFs)加入到聚丙烯酸(PAA)水凝胶中,完全模拟人类肌肉的微结构和多功能性。
2020	具有快速形状适应性、快速自愈合、抗氧化和NIR/pH刺激响应性的物理双网水凝胶粘合剂,用于多药耐药性细菌感染和可移除伤口敷料 ¹³	Advanced Functional Materials	西安交通大学	一种由邻苯二酚-Fe ³⁺ 配位交联聚(癸二酸甘油酯)-共聚聚(乙二醇)-g-邻苯二酚和四重氢键交联脲基-嘧啶酮改性明胶组成的水凝胶粘合剂。
2020	用于软机器人和电子设备的弹性且可完全降解的明胶基生物凝胶 ⁹⁵	Nature Materials	约翰内斯·开普勒大学林茨分校	一种多功能自粘明胶基生物凝胶,完全来自天然和食品安全成分。
2021	用于伤口闭合和感染伤口愈合后可按需移除的双动态结合交联抗菌粘合水凝胶密封胶 ²²	ACS Nano	西安交通大学	通过三价铁(Fe)、含邻苯二酚和醛基的原儿茶醛(PA)和季铵化壳聚糖(QCS)之间的双动态键交联制作的一系列粘性抗氧化抗菌自愈合水凝胶。
2022	具有可调性质的蛋白质基软离子导体的分子设计和制备 ⁹⁶	ACS Applied Materials & Interfaces	西湖大学	用丝蛋白和氯化钙制作的丝基软离子导体。
2023	基于单宁酸修饰的金纳米交联剂的生物活性自愈合水凝胶用作治疗帕金森病的可注射脑植入物 ⁹⁷	Biomaterials Research	国立台湾大学	一种由氧化单宁酸修饰金纳米交联剂交联的壳聚糖组成的生物活性自愈合水凝胶。
2023	生物矿化激发的矿化水凝胶促进牙本质/骨硬组织的修复和再生 ⁹³	NPJ Regenerative Medicine	四川大学	一种含有无定形磷酸钙(ACP)、聚丙烯酸(PAA)、羧甲基壳聚糖(CMC)和牙本质基质(TDM)的复合矿物基质水凝胶PAA-CMC-TDM。
2023	一种自愈合导电有机凝胶复合材料 ⁹⁸	Nature Electronics	卡耐基梅隆大学	嵌有银薄片和镓基液态金属微滴的聚乙烯醇-硼酸钠基有机凝胶复合材料。
2023	受血管平滑肌激励的架构为耐用的电容式应变传感器提供柔软而坚韧的自愈合材料 ⁹²	Nature Communications	南京理工大学	一类核壳结构的液滴,即包裹有薄氧化层的镓-铟-锡共晶合金(Galinstan),通过强大的界面协调相互作用引入到柔软的自愈合聚脲(SSPU)中,形成类似于血管平滑肌的合成结构。
2023	以多酚纳米组件取得的超耐用低温可愈合材料 ⁹⁹	Nature Communications	四川大学	将具有多个端基的多酚纳米组件加入到可聚合的深度低共熔溶剂(PDES)弹性体中制作出的超坚固低温可愈合玻璃状聚合物。



表2: 2019—2023年自愈合生物材料领域知名专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
CN114479124B ¹⁰⁰	2023	中国医学科学院北京协和医学院	一种可自愈水凝胶、其制备方法及应用	用于伤口愈合的基于季铵化壳聚糖和葡甘露聚糖的自愈合、抗生素、非细胞毒性水凝胶。
CN114246982A ¹⁰¹	2022	南京鼓楼医院	一种负载MSCs可注射自修复水凝胶及其制备方法和应用	由4臂苯甲醛封端的PEG与羧甲基壳聚糖的混合物组成的可注射水凝胶,旨在改善间充质干细胞向身体特定部位的输送。
CN113583262B ¹⁰²	2022	四川大学	用于关节软骨修复的近红外响应透明质酸水凝胶及其制备方法	用于软骨修复的水凝胶,基于偶氮苯改性透明质酸和环糊精改性透明质酸的混合物。凝胶的非共价交联密度因暴露于近红外光而降低,导致其改变机械性能和摩擦系数。
CN113384754B ¹⁰³	2022	暨南大学第一附属医院	一种促牙周组织再生的可注射自愈合水凝胶的制备方法	混合醛改性透明质酸/羟乙基壳聚糖水凝胶用于填充缺损和促进牙周组织再生。水凝胶释放药物,并随着时间的推移慢慢从凝胶转化为溶液。
WO2023084521A1 ¹⁰⁴	2023	以色列理工学院研发基金有限公司	生物相容性自愈合聚合物及其用途	基于含脂肪族二硫化物的聚氨酯的“智能”自愈合伤口敷料材料,包含用于测量葡萄糖、pH或温度的嵌入式传感器。
CN111068107A ¹⁰⁵	2020	上海交通大学	三维仿生自愈水凝胶纤维支架组合物及其制备方法与应用	一种纤维-水凝胶复合支架,其中纤维由石墨烯、褪黑激素和生物相容性聚合物(例如聚乳酸、聚己内酯)的混合物电纺而成,并且水凝胶是透明质酸衍生物。
WO2023009830A1 ¹⁰⁶	2023	Becton, Dickinson and Company	自愈合热塑性弹性体组合物	一种用于医疗应用的含苯乙烯嵌段共聚物的膜,可防止泄漏并在被针刺穿时重新密封。
CN116284671B ¹⁰⁷	2023	苏州心锐医疗科技有限公司	一种具备自修复性能的仿肝素聚氨酯及其制备方法与应用	基于氢键和二硫键的肝素功能化自愈合聚氨酯的合成。
CN116440066A ¹⁰⁸	2023	郑州大学	一种用于创面修复的水凝胶及其制备方法和应用	含有PVA、低聚原花青素、硼砂和Fe ³⁺ 的凝胶。自愈合特性基于氢键、B-O键和Fe ³⁺ 配位复合物。
US20190298852A1 ¹⁰⁹	2019	汉阳大学产学合作基金会	基于存在氧化铁纳米粒子时表现出自愈合特性的乙二醇壳聚糖、且未使用有毒交联剂的水凝胶,以及在药物输送中的用途	仅由天然多糖(乙二醇壳聚糖和氧化透明质酸盐)和氧化铁纳米颗粒组成、不含交联剂的水凝胶。这种材料的自愈合机制可以通过纳米粒子以磁场来控制。

(五) 挑战和机遇

自愈合材料作为具有多方面生物医学应用潜力的新兴材料类别，已成为研究焦点。针对这些应用，科研人员已倾注大量的精力进行材料的开发和表征。

自愈材料在伤口愈合方面展示了巨大的潜力。虽然已经开发了多种具有自愈特性的伤口敷料，但发展智能伤口敷料仍然存在障碍。⁴

根据我们的分析，与天然聚合物类别中的壳聚糖、透明质酸和藻酸盐相比，纤维素基材料在伤口愈合研究较少使用（如图9所示）。由于其广泛普及、低成本和高机械强度，纤维素及其衍生物在其他领域的研究中广受关注。然而，纤维素的机械性能，包括其在20至355 GPa范围内的杨氏模量，¹¹⁰可能限制其在伤口愈合中作为柔软和可注射（无需进一步改性）材料的应用。纤维素的硬度也使其不适合用于软组织/器官，如皮肤和经常运动的身体其他部位。

但是，近年来纤维素被用作增强剂来改变自愈合基础材料的硬度，例如壳聚糖、^{74,111,112}聚（乙烯醇）、¹¹³和聚（乙烯醇）硼砂（PB）。^{114,115}纳米微晶纤维素、纤维素纳米纤维以及它们的改性品种，可显著提高自愈合复合水凝胶的延展性。最近，有研究发现可注射的自愈合含纤维素水凝胶可用于伤口愈合。^{116,117}这些例子表明，尽管在伤口愈合材料中使用纤维素具有挑战性，但作为增强剂或基础材料，它有潜力成为该领域的主要天然材料之一。

由于需要在高动态环境中使用，将自愈合材料加入柔性生物传感器可以帮助其达到预期效果（如图9所示，在传感器应用中具有显著效果）。^{94,118}柔

性生物传感器中使用的材料还有其他几个关键要求，包括延展性、导电性、耐久性、柔韧性和生物相容性。¹¹⁹⁻¹²¹本章第III节中的分析表明，在传感器中使用天然聚合物仍然具有挑战性，可能是因为天然聚合物的导电性和延展性较差。¹²²为了克服这些挑战，天然聚合物如壳聚糖与合成聚合物和离子化合物结合，形成具有金属配位键和氢键的自愈合复合水凝胶，从而产生适用于生物传感器的材料，具有良好的导电性、耐久性、延展性，且足够柔软。^{122,123}这些实例表明，除了增添自愈合特性之外，还可以使用经新型改性处理的天然聚合物，以设计出多功能生物传感器和其他生物医学装置。¹²⁰

另一个潜在的未来研究方向是开发具有刺激响应性的自愈合伤口敷料，使其能够对温度和pH值等变化条件做出响应。虽然新的自愈合材料和新机制已被引入伤口敷料，¹²⁴但仍需对材料的安全性和毒性进行全面研究。⁴

最后，自愈合水凝胶在许多应用中的使用（如图9所示）推动了对流变特性及其对外部刺激（如pH值、温度和应力）响应性的研究，并推动了对其特性的理论模型的研究。^{1,125,126}最近有研究人员报告通过机器学习开发更详细的聚合物动力学模型，包括其非共价键相互作用。¹²⁷⁻¹²⁹在该领域，更广泛地使用计算工具来预测多功能复合材料的特性，可降低开发自愈合材料的实验成本。



参考文献

- (1) Bertsch, P.; Diba, M.; Mooney, D. J.; Leeuwenburgh, S. C. G. Self-Healing Injectable Hydrogels for Tissue Regeneration. *Chemical Reviews* **2023**, *123* (2), 834-873. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00179.
- (2) Quan, L.; Xin, Y.; Wu, X.; Ao, Q. Mechanism of Self-Healing Hydrogels and Application in Tissue Engineering. *Polymers* **2022**, *14* (11), 2184.
- (3) Brochu, A. B. W.; Craig, S. L.; Reichert, W. M. Self-healing biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2011**, *96A* (2), 492-506. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32987>.
- (4) Dong, R.; Guo, B. Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today* **2021**, *41*, 101290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290>.
- (5) Huang, J.; Wu, C.; Yu, X.; Li, H.; Ding, S.; Zhang, W. Biocompatible Autonomic Self-healing PVA-TA Hydrogel with High Mechanical Strength. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2021**, *222* (13), 2100061. DOI: <https://doi.org/10.1002/macp.202100061>.
- (6) Wang, S.; Urban, M. W. Self-healing polymers. *Nature Reviews Materials* **2020**, *5* (8), 562-583. DOI: 10.1038/s41578-020-0202-4.
- (7) Berl, V.; Schmutz, M.; Krische, M. J.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. Supramolecular Polymers Generated from Heterocomplementary Monomers Linked through Multiple Hydrogen-Bonding Arrays—Formation, Characterization, and Properties. *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8* (5), 1227-1244. DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20020301\)8:5<1227::AID-CHEM1227>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20020301)8:5<1227::AID-CHEM1227>3.0.CO;2-0).
- (8) Wietor, J.-L.; Dimopoulos, A.; Govaert, L. E.; van Benthem, R. A. T. M.; de With, G.; Sijbesma, R. P. Preemptive Healing through Supramolecular Cross-Links. *Macromolecules* **2009**, *42* (17), 6640-6646. DOI: 10.1021/ma901174r.
- (9) Cordier, P.; Tournilhac, F.; Soulié-Ziakovic, C.; Leibler, L. Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly. *Nature* **2008**, *451* (7181), 977-980. DOI: 10.1038/nature06669.
- (10) Su, G.; Yin, S.; Guo, Y.; Zhao, F.; Guo, Q.; Zhang, X.; Zhou, T.; Yu, G. Balancing the mechanical, electronic, and self-healing properties in conductive self-healing hydrogel for wearable sensor applications. *Materials Horizons* **2021**, *8* (6), 1795-1804, 10.1039/D1MH00085C. DOI: 10.1039/D1MH00085C.
- (11) Zhang, B.; He, J.; Shi, M.; Liang, Y.; Guo, B. Injectable self-healing supramolecular hydrogels with conductivity and photo-thermal antibacterial activity to enhance complete skin regeneration. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *400*, 125994. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125994>.
- (12) Luo, J.; Shi, X.; Li, L.; Tan, Z.; Feng, F.; Li, J.; Pang, M.; Wang, X.; He, L. An injectable and self-healing hydrogel with controlled release of curcumin to repair spinal cord injury. *Bioactive Materials* **2021**, *6* (12), 4816-4829. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.022>.
- (13) Zhao, X.; Liang, Y.; Huang, Y.; He, J.; Han, Y.; Guo, B. Physical Double-Network Hydrogel Adhesives with Rapid Shape Adaptability, Fast Self-Healing, Antioxidant and NIR/pH Stimulus-Responsiveness for Multidrug-Resistant Bacterial Infection and Removable Wound Dressing. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (17), 1910748. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201910748>.
- (14) Xu, J.; Liu, Y.; Hsu, S.-h. Hydrogels Based on Schiff Base Linkages for Biomedical Applications. *Molecules* **2019**, *24* (16), 3005.
- (15) Li, S.; Pei, M.; Wan, T.; Yang, H.; Gu, S.; Tao, Y.; Liu, X.; Zhou, Y.; Xu, W.; Xiao, P. Self-healing hyaluronic acid hydrogels based on dynamic Schiff base linkages as biomaterials. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *250*, 116922. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116922>.
- (16) Xue, C.; Xu, X.; Zhang, L.; Liu, Y.; Liu, S.; Liu, Z.; Wu, M.; Shuai, Q. Self-healing/pH-responsive/inherently antibacterial polysaccharide-based hydrogel for a photothermal strengthened wound dressing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2022**, *218*, 112738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112738>.
- (17) Briou, B.; Améduri, B.; Boutevin, B. Trends in the Diels–Alder reaction in polymer chemistry. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (19), 11055-11097, 10.1039/D0CS01382J. DOI: 10.1039/D0CS01382J.
- (18) Wu, P.; Cheng, H.; Wang, X.; Shi, R.; Zhang, C.; Arai, M.; Zhao, F. A self-healing and recyclable polyurethane-urea Diels–Alder adduct synthesized from carbon dioxide and furfuryl amine. *Green Chemistry* **2021**, *23* (1), 552-560, 10.1039/D0GC03695A. DOI: 10.1039/D0GC03695A.

- (19) Li, X.; Yu, R.; Zhao, T.; Zhang, Y.; Yang, X.; Zhao, X.; Huang, W. A self-healing polysiloxane elastomer based on siloxane equilibration synthesized through amino-ene Michael addition reaction. *European Polymer Journal* **2018**, *108*, 399-405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.09.021>.
- (20) Tran, V. T.; Mredha, M. T. I.; Na, J. Y.; Seon, J.-K.; Cui, J.; Jeon, I. Multifunctional poly(disulfide) hydrogels with extremely fast self-healing ability and degradability. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *394*, 124941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124941>.
- (21) Li, Y.; Yang, L.; Zeng, Y.; Wu, Y.; Wei, Y.; Tao, L. Self-Healing Hydrogel with a Double Dynamic Network Comprising Imine and Borate Ester Linkages. *Chemistry of Materials* **2019**, *31* (15), 5576-5583. DOI: 10.1021/acs.chemmater.9b01301.
- (22) Liang, Y.; Li, Z.; Huang, Y.; Yu, R.; Guo, B. Dual-Dynamic-Bond Cross-Linked Antibacterial Adhesive Hydrogel Sealants with On-Demand Removability for Post-Wound-Closure and Infected Wound Healing. *ACS Nano* **2021**, *15* (4), 7078-7093. DOI: 10.1021/acsnano.1c00204.
- (23) Yang, B.; Song, J.; Jiang, Y.; Li, M.; Wei, J.; Qin, J.; Peng, W.; Lasaosa, F. L.; He, Y.; Mao, H.; et al. Injectable Adhesive Self-Healing Multicross-Linked Double-Network Hydrogel Facilitates Full-Thickness Skin Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (52), 57782-57797. DOI: 10.1021/acsaami.0c18948.
- (24) Wang, Y.; Huang, H.; Wu, J.; Han, L.; Yang, Z.; Jiang, Z.; Wang, R.; Huang, Z.; Xu, M. Ultrafast Self-Healing, Reusable, and Conductive Polysaccharide-Based Hydrogels for Sensitive Ionic Sensors. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2020**, *8* (50), 18506-18518. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c06258.
- (25) Chen, J.; Peng, Q.; Thundat, T.; Zeng, H. Stretchable, Injectable, and Self-Healing Conductive Hydrogel Enabled by Multiple Hydrogen Bonding toward Wearable Electronics. *Chemistry of Materials* **2019**, *31* (12), 4553-4563. DOI: 10.1021/acs.chemmater.9b01239.
- (26) Cooper, C. B.; Root, S. E.; Michalek, L.; Wu, S.; Lai, J.-C.; Khatib, M.; Oyakhire, S. T.; Zhao, R.; Qin, J.; Bao, Z. Autonomous alignment and healing in multilayer soft electronics using immiscible dynamic polymers. *Science* **2023**, *380* (6648), 935-941. DOI: doi:10.1126/science.adh0619.
- (27) Panwar, V.; Babu, A.; Sharma, A.; Thomas, J.; Chopra, V.; Malik, P.; Rajput, S.; Mittal, M.; Guha, R.; Chattopadhyay, N.; et al. Tunable, conductive, self-healing, adhesive and injectable hydrogels for bioelectronics and tissue regeneration applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2021**, *9* (31), 6260-6270, 10.1039/D1TB01075A. DOI: 10.1039/D1TB01075A.
- (28) Tseng, T.-C.; Tao, L.; Hsieh, F.-Y.; Wei, Y.; Chiu, I.-M.; Hsu, S.-h. An Injectable, Self-Healing Hydrogel to Repair the Central Nervous System. *Advanced Materials* **2015**, *27* (23), 3518-3524. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201500762>.
- (29) Kang, X.; Guan, P.; Xiao, C.; Liu, C.; Guan, Y.; Lin, Y.; Tian, Y.; Ren, K.; Huang, Y.; Fu, R.; et al. Injectable Intrinsic Photothermal Hydrogel Bioadhesive with On-Demand Removability for Wound Closure and MRSA-Infected Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials* **2023**, *12* (13), 2203306. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202203306>.
- (30) Fan, L.; He, Z.; Peng, X.; Xie, J.; Su, F.; Wei, D.-X.; Zheng, Y.; Yao, D. Injectable, Intrinsically Antibacterial Conductive Hydrogels with Self-Healing and pH Stimulus Responsiveness for Epidermal Sensors and Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (45), 53541-53552. DOI: 10.1021/acsaami.1c14216.
- (31) Bi, S.; He, C.; Liu, R.; Zhao, X.; Liu, J.; Gu, J.; Liu, W.; Yan, B. On-Demand Dissociable Antibacterial Self-Healing Hydrogel with Rapid Arginine-Related Biosynthesis Capacity to Promote Full-Thickness Bacteria-Infected Wound Healing. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2023**, *62* (19), 7492-7503. DOI: 10.1021/acs.iecr.3c00312.
- (32) Li, Q.; Zhang, S.; Du, R.; Yang, Y.; Liu, Y.; Wan, Z.; Yang, X. Injectable Self-Healing Adhesive Natural Glycyrrhizic Acid Bioactive Hydrogel for Bacteria-Infected Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2023**, *15* (14), 17562-17576. DOI: 10.1021/acsaami.2c23231.
- (33) Hu, C.; Zhang, F.; Long, L.; Kong, Q.; Luo, R.; Wang, Y. Dual-responsive injectable hydrogels encapsulating drug-loaded micelles for on-demand antimicrobial activity and accelerated wound healing. *Journal of Controlled Release* **2020**, *324*, 204-217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.010>.



- (34) Zhu, D. Y.; Chen, X. J.; Hong, Z. P.; Zhang, L. Y.; Zhang, L.; Guo, J. W.; Rong, M. Z.; Zhang, M. Q. Repeatedly Intrinsic Self-Healing of Millimeter-Scale Wounds in Polymer through Rapid Volume Expansion Aided Host–Guest Interaction. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (20), 22534–22542. DOI: [10.1021/acsami.0c03523](https://doi.org/10.1021/acsami.0c03523).
- (35) Thakur, V. K.; Kessler, M. R. Self-healing polymer nanocomposite materials: A review. *Polymer* **2015**, *69*, 369–383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.04.086>.
- (36) Zhu, D. Y.; Cao, G. S.; Qiu, W. L.; Rong, M. Z.; Zhang, M. Q. Self-healing polyvinyl chloride (PVC) based on microencapsulated nucleophilic thiol-click chemistry. *Polymer* **2015**, *69*, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.05.052>.
- (37) Lee, M. W.; An, S.; Yoon, S. S.; Yarin, A. L. Advances in self-healing materials based on vascular networks with mechanical self-repair characteristics. *Advances in Colloid and Interface Science* **2018**, *252*, 21–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.010>.
- (38) Toohey, K. S.; Sottos, N. R.; Lewis, J. A.; Moore, J. S.; White, S. R. Self-healing materials with microvascular networks. *Nature Materials* **2007**, *6* (8), 581–585. DOI: [10.1038/nmat1934](https://doi.org/10.1038/nmat1934).
- (39) Xiao, L.; Xie, P.; Ma, J.; Shi, K.; Dai, Y.; Pang, M.; Luo, J.; Tan, Z.; Ma, Y.; Wang, X.; et al. A Bioinspired Injectable, Adhesive, and Self-Healing Hydrogel with Dual Hybrid Network for Neural Regeneration after Spinal Cord Injury. *Advanced Materials* **2023**, *35* (41), 2304896. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202304896>.
- (40) Liu, S.; Liu, X.; Ren, Y.; Wang, P.; Pu, Y.; Yang, R.; Wang, X.; Tan, X.; Ye, Z.; Maurizot, V.; et al. Mussel-Inspired Dual-Cross-linking Hyaluronic Acid/ ϵ -Polylysine Hydrogel with Self-Healing and Antibacterial Properties for Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (25), 27876–27888. DOI: [10.1021/acsami.0c00782](https://doi.org/10.1021/acsami.0c00782).
- (41) Liang, Y.; Xu, H.; Li, Z.; Zhangji, A.; Guo, B. Bioinspired Injectable Self-Healing Hydrogel Sealant with Fault-Tolerant and Repeated Thermo-Responsive Adhesion for Sutureless Post-Wound-Closure and Wound Healing. *Nano-Micro Letters* **2022**, *14* (1), 185. DOI: [10.1007/s40820-022-00928-z](https://doi.org/10.1007/s40820-022-00928-z).
- (42) Qin, Y.; Mo, J.; Liu, Y.; Zhang, S.; Wang, J.; Fu, Q.; Wang, S.; Nie, S. Stretchable Triboelectric Self-Powered Sweat Sensor Fabricated from Self-Healing Nanocellulose Hydrogels. *Advanced Functional Materials* **2022**, *32* (27), 2201846. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202201846>.
- (43) Zhang, F.; Zhang, S.; Lin, R.; Cui, S.; Jing, X.; Coseri, S. High mechanical and self-healing carboxymethyl chitosan-hyaluronic acid hybrid hydrogel via multiple dynamic covalent bonds for drug delivery. *European Polymer Journal* **2023**, *197*, 112342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112342>.
- (44) Pathak, K.; Misra, S. K.; Sehgal, A.; Singh, S.; Bungau, S.; Najda, A.; Gruszecki, R.; Behl, T. Biomedical Applications of Quaternized Chitosan. *Polymers* **2021**, *13* (15), 2514.
- (45) Pandit, A. H.; Mazumdar, N.; Ahmad, S. Periodate oxidized hyaluronic acid-based hydrogel scaffolds for tissue engineering applications. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, *137*, 853–869. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.014>.
- (46) Sun, F.; Bu, Y.; Chen, Y.; Yang, F.; Yu, J.; Wu, D. An Injectable and Instant Self-Healing Medical Adhesive for Wound Sealing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (8), 9132–9140. DOI: [10.1021/acsami.0c01022](https://doi.org/10.1021/acsami.0c01022).
- (47) Zhao, W.; Zhang, D.; Yang, Y.; Du, C.; Zhang, B. A fast self-healing multifunctional polyvinyl alcohol nano-organic composite hydrogel as a building block for highly sensitive strain/pressure sensors. *Journal of Materials Chemistry A* **2021**, *9* (38), 22082–22094. DOI: [10.1039/D1TA05586K](https://doi.org/10.1039/D1TA05586K).
- (48) Li, X.; He, L.; Li, Y.; Chao, M.; Li, M.; Wan, P.; Zhang, L. Healable, Degradable, and Conductive MXene Nanocomposite Hydrogel for Multifunctional Epidermal Sensors. *ACS Nano* **2021**, *15* (4), 7765–7773. DOI: [10.1021/acs.nano.1c01751](https://doi.org/10.1021/acs.nano.1c01751).
- (49) Zhao, L.; Ren, Z.; Liu, X.; Ling, Q.; Li, Z.; Gu, H. A Multifunctional, Self-Healing, Self-Adhesive, and Conductive Sodium Alginate/Poly(vinyl alcohol) Composite Hydrogel as a Flexible Strain Sensor. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (9), 11344–11355. DOI: [10.1021/acsami.1c01343](https://doi.org/10.1021/acsami.1c01343).
- (50) Wang, Y.; Wu, Y.; Long, L.; Yang, L.; Fu, D.; Hu, C.; Kong, Q.; Wang, Y. Inflammation-Responsive Drug-Loaded Hydrogels with Sequential Hemostasis, Antibacterial, and Anti-Inflammatory Behavior for Chronically Infected Diabetic Wound Treatment. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (28), 33584–33599. DOI: [10.1021/acsami.1c09889](https://doi.org/10.1021/acsami.1c09889).

- (51) Zhou, L.; Dai, C.; Fan, L.; Jiang, Y.; Liu, C.; Zhou, Z.; Guan, P.; Tian, Y.; Xing, J.; Li, X.; et al. Injectable Self-Healing Natural Biopolymer-Based Hydrogel Adhesive with Thermoresponsive Reversible Adhesion for Minimally Invasive Surgery. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31* (14), 2007457. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202007457>.
- (52) Ling, Q.; Liu, W.; Liu, J.; Zhao, L.; Ren, Z.; Gu, H. Highly Sensitive and Robust Polysaccharide-Based Composite Hydrogel Sensor Integrated with Underwater Repeatable Self-Adhesion and Rapid Self-Healing for Human Motion Detection. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (21), 24741-24754. DOI: 10.1021/acsami.2c01785.
- (53) Kausar, A. Self-healing polymer/carbon nanotube nanocomposite: A review. *Journal of Plastic Film & Sheeting* **2021**, *37* (2), 160-181. DOI: 10.1177/8756087920960195.
- (54) Talodthaisong, C.; Patramanon, R.; Thammawithan, S.; Lapmanee, S.; Maikaeo, L.; Sricharoen, P.; Khongkow, M.; Namdee, K.; Jantimaporn, A.; Kayunkid, N.; et al. A Shear-Thinning, Self-Healing, Dual-Cross Linked Hydrogel Based on Gelatin/Vanillin/Fe³⁺/AGP-AgNPs: Synthesis, Antibacterial, and Wound-Healing Assessment. *Macromolecular Bioscience* n/a (n/a), 2300250. DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202300250>.
- (55) Lv, A.; Lv, X.; Tian, S.; Xie, T.; Xu, X.; Sun, S. Tough, Self-Healing, and Antimicrobial Hydrogel Sensors Based on Hydrogen-Bonded, Cross-linked Chitosan and MWCNTs. *ACS Applied Polymer Materials* **2023**, *5* (8), 6452-6462. DOI: 10.1021/acsapm.3c01039.
- (56) Yang, G.; Luo, H.; Ding, Y.; Yang, J.; Li, Y.; Ma, C.; Yan, J.; Zhuang, X. Hierarchically Structured Carbon Nanofiber-Enabled Skin-Like Strain Sensors with Full-Range Human Motion Monitoring and Autonomous Self-Healing Capability. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2023**, *15* (5), 7380-7391. DOI: 10.1021/acsami.2c20104.
- (57) Wang, W.; Jia, B.; Xu, H.; Li, Z.; Qiao, L.; Zhao, Y.; Huang, H.; Zhao, X.; Guo, B. Multiple bonds crosslinked antibacterial, conductive and antioxidant hydrogel adhesives with high stretchability and rapid self-healing for MRSA infected motion skin wound healing. *Chemical Engineering Journal* **2023**, *468*, 143362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.143362>.
- (58) Wu, M.; Chen, J.; Huang, W.; Yan, B.; Peng, Q.; Liu, J.; Chen, L.; Zeng, H. Injectable and Self-Healing Nanocomposite Hydrogels with Ultrasensitive pH-Responsiveness and Tunable Mechanical Properties: Implications for Controlled Drug Delivery. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (6), 2409-2420. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00347.
- (59) Zhao, S.; Wang, D.; Russell, T. P. Biobased Dynamic Polymer Networks with Rapid Stress Relaxation. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2021**, *9* (33), 11091-11099. DOI: 10.1021/acssuschemeng.1c02826.
- (60) Mohamed, A. L.; Elmotasem, H.; Salama, A. A. A. Colchicine mesoporous silica nanoparticles/hydrogel composite loaded cotton patches as a new encapsulator system for transdermal osteoarthritis management. *International Journal of Biological Macromolecules* **2020**, *164*, 1149-1163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.133>.
- (61) Fazeli, N.; Arefian, E.; Irani, S.; Ardeshtyrajimi, A.; Seyedjafari, E. Accelerated reconstruction of rat calvaria bone defect using 3D-printed scaffolds coated with hydroxyapatite/bioglass. *Scientific Reports* **2023**, *13* (1), 12145. DOI: 10.1038/s41598-023-38146-1.
- (62) Li, Y.; Fu, R.; Duan, Z.; Zhu, C.; Fan, D. Construction of multifunctional hydrogel based on the tannic acid-metal coating decorated MoS₂ dual nanozyme for bacteria-infected wound healing. *Bioactive Materials* **2022**, *9*, 461-474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.023>.
- (63) Liu, X.; Ren, Z.; Liu, F.; Zhao, L.; Ling, Q.; Gu, H. Multifunctional Self-Healing Dual Network Hydrogels Constructed via Host-Guest Interaction and Dynamic Covalent Bond as Wearable Strain Sensors for Monitoring Human and Organ Motions. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (12), 14612-14622. DOI: 10.1021/acsami.1c03213.
- (64) Morang, S.; Bandyopadhyay, A.; Rajput, J. H.; Mandal, B. B.; Poundarik, A.; Karak, N. Robust Self-Healable and Three-Dimensional Printable Thermoplastic Elastomeric Waterborne Polyurethane for Artificial Muscle and Biomedical Scaffold Applications. *ACS Applied Polymer Materials* **2023**, *5* (10), 8518-8532. DOI: 10.1021/acsapm.3c01627.



- (65) Chen, T.; Wu, H.; Zhang, W.; Li, J.; Liu, F.; Han, E.-H. A sustainable body-temperature self-healing polyurethane nanocomposite coating with excellent strength and toughness through optimal hydrogen-bonding interactions. *Progress in Organic Coatings* **2023**, *185*, 107876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107876>.
- (66) Ma, J.; Lee, G.-H.; Kim, J.-H.; Kim, S.-W.; Jo, S.; Kim, C. S. A Transparent Self-Healing Polyurethane–Isophorone–Diisocyanate Elastomer Based on Hydrogen–Bonding Interactions. *ACS Applied Polymer Materials* **2022**, *4* (4), 2497-2505. DOI: 10.1021/acsapm.1c01799.
- (67) Yu, C.; Salzano de Luna, M.; Russo, A.; Adamiano, I.; Scherillo, F.; Wang, Z.; Zhang, X.; Xia, H.; Lavorgna, M. Role of Diisocyanate Structure on Self-Healing and Anticorrosion Properties of Waterborne Polyurethane Coatings. *Advanced Materials Interfaces* **2021**, *8* (10), 2100117. DOI: <https://doi.org/10.1002/admi.202100117>.
- (68) Uman, S.; Dhand, A.; Burdick, J. A. Recent advances in shear-thinning and self-healing hydrogels for biomedical applications. *Journal of Applied Polymer Science* **2020**, *137* (25), 48668. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.48668>.
- (69) Deng, Z.; Wang, H.; Ma, P. X.; Guo, B. Self-healing conductive hydrogels: preparation, properties and applications. *Nanoscale* **2020**, *12* (3), 1224-1246, 10.1039/C9NR09283H. DOI: 10.1039/C9NR09283H.
- (70) Guo, S.; Ren, Y.; Chang, R.; He, Y.; Zhang, D.; Guan, F.; Yao, M. Injectable Self-Healing Adhesive Chitosan Hydrogel with Antioxidative, Antibacterial, and Hemostatic Activities for Rapid Hemostasis and Skin Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (30), 34455-34469. DOI: 10.1021/acsami.2c08870.
- (71) Pan, W.; Qi, X.; Xiang, Y.; You, S.; Cai, E.; Gao, T.; Tong, X.; Hu, R.; Shen, J.; Deng, H. Facile formation of injectable quaternized chitosan/tannic acid hydrogels with antibacterial and ROS scavenging capabilities for diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *195*, 190-197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.007>.
- (72) He, J.; Shi, M.; Liang, Y.; Guo, B. Conductive adhesive self-healing nanocomposite hydrogel wound dressing for photothermal therapy of infected full-thickness skin wounds. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *394*, 124888. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124888>.
- (73) Zhou, L.; Zheng, H.; Liu, Z.; Wang, S.; Liu, Z.; Chen, F.; Zhang, H.; Kong, J.; Zhou, F.; Zhang, Q. Conductive Antibacterial Hemostatic Multifunctional Scaffolds Based on Ti3C2Tx MXene Nanosheets for Promoting Multidrug-Resistant Bacteria-Infected Wound Healing. *ACS Nano* **2021**, *15* (2), 2468-2480. DOI: 10.1021/acsnano.0c06287.
- (74) Huang, W.; Wang, Y.; Huang, Z.; Wang, X.; Chen, L.; Zhang, Y.; Zhang, L. On-Demand Dissolvable Self-Healing Hydrogel Based on Carboxymethyl Chitosan and Cellulose Nanocrystal for Deep Partial Thickness Burn Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (48), 41076-41088. DOI: 10.1021/acsami.8b14526.
- (75) Kong, Y.; Hou, Z.; Zhou, L.; Zhang, P.; Ouyang, Y.; Wang, P.; Chen, Y.; Luo, X. Injectable Self-Healing Hydrogels Containing CuS Nanoparticles with Abilities of Hemostasis, Antibacterial activity, and Promoting Wound Healing. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2021**, *7* (1), 335-349. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01473.
- (76) Li, S.; Wang, L.; Zheng, W.; Yang, G.; Jiang, X. Rapid Fabrication of Self-Healing, Conductive, and Injectable Gel as Dressings for Healing Wounds in Stretchable Parts of the Body. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (31), 2002370. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202002370>.
- (77) Rahmani Del Bakhshayesh, A.; Saghebasl, S.; Asadi, N.; Kashani, E.; Mehdipour, A.; Nezami Asl, A.; Akbarzadeh, A. Recent advances in nano-scaffolds for tissue engineering applications: Toward natural therapeutics. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology* *n/a* (n/a), e1882. DOI: <https://doi.org/10.1002/wnan.1882>.
- (78) Feng, Q.; Li, D.; Li, Q.; Cao, X.; Dong, H. Microgel assembly: Fabrication, characteristics and application in tissue engineering and regenerative medicine. *Bioactive Materials* **2022**, *9*, 105-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.020>.
- (79) Lee, S. S.; Kim, H. D.; Kim, S. H. L.; Kim, I.; Kim, I. G.; Choi, J. S.; Jeong, J.; Kim, J. H.; Kwon, S. K.; Hwang, N. S. Self-Healing and Adhesive Artificial Tissue Implant for Voice Recovery. *ACS Applied Bio Materials*

- 2018**, *1* (4), 1134-1146. DOI: 10.1021/acsabm.8b00349.
- (80) Xu, J.; Wong, C.-W.; Hsu, S.-h. An Injectable, Electroconductive Hydrogel/Scaffold for Neural Repair and Motion Sensing. *Chemistry of Materials* **2020**, *32* (24), 10407-10422. DOI: 10.1021/acs.chemmater.0c02906.
- (81) Xu, J.; Tai, C.-H.; Chen, T.-Y.; Hsu, S.-h. An anti-inflammatory electroconductive hydrogel with self-healing property for the treatment of Parkinson's disease. *Chemical Engineering Journal* **2022**, *446*, 137180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.137180>.
- (82) Liu, Y.; Hsu, Y.-H.; Huang, A. P.-H.; Hsu, S.-h. Semi-Interpenetrating Polymer Network of Hyaluronan and Chitosan Self-Healing Hydrogels for Central Nervous System Repair. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (36), 40108-40120. DOI: 10.1021/acsami.0c11433.
- (83) Li, B.; Huang, R.; Ye, J.; Liu, L.; Qin, L.; Zhou, J.; Zheng, Y.; Wu, S.; Han, Y. A self-healing coating containing curcumin for osteoimmunomodulation to ameliorate osseointegration. *Chemical Engineering Journal* **2021**, *403*, 126323. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126323>.
- (84) Farshid, S.; Kharaziha, M.; Atapour, M. A self-healing and bioactive coating based on duplex plasma electrolytic oxidation/polydopamine on AZ91 alloy for bone implants. *Journal of Magnesium and Alloys* **2023**, *11* (2), 592-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jma.2022.05.020>.
- (85) Li, D.-q.; Wang, S.-y.; Meng, Y.-j.; Guo, Z.-w.; Cheng, M.-m.; Li, J. Fabrication of self-healing pectin/chitosan hybrid hydrogel via Diels-Alder reactions for drug delivery with high swelling property, pH-responsiveness, and cytocompatibility. *Carbohydrate Polymers* **2021**, *268*, 118244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118244>.
- (86) Chen, M.; Tan, H.; Xu, W.; Wang, Z.; Zhang, J.; Li, S.; Zhou, T.; Li, J.; Niu, X. A self-healing, magnetic and injectable biopolymer hydrogel generated by dual cross-linking for drug delivery and bone repair. *Acta Biomaterialia* **2022**, *153*, 159-177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.09.036>.
- (87) Huebsch, N.; Kearney, C. J.; Zhao, X.; Kim, J.; Cezar, C. A.; Suo, Z.; Mooney, D. J. Ultrasound-triggered disruption and self-healing of reversibly cross-linked hydrogels for drug delivery and enhanced chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2014**, *111* (27), 9762-9767. DOI: doi:10.1073/pnas.1405469111.
- (88) Wang, J.; Chen, X.-C.; Xue, Y.-F.; Hu, M.; Wang, Y.-B.; Ren, K.-F.; Ji, J. Thermo-triggered ultrafast self-healing of microporous coating for on-demand encapsulation of biomacromolecules. *Biomaterials* **2019**, *192*, 15-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.10.038>.
- (89) Kanokpaka, P.; Chang, Y.-H.; Chang, C.-C.; Rinawati, M.; Wang, P.-C.; Chang, L.-Y.; Yeh, M.-H. Enabling glucose adaptive self-healing hydrogel based triboelectric biosensor for tracking a human perspiration. *Nano Energy* **2023**, *112*, 108513. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2023.108513>.
- (90) Han, Q.; Wang, A.; Song, W.; Zhang, M.; Wang, S.; Ren, P.; Hao, L.; Yin, J.; Bai, S. Fabrication of Conductive, Adhesive, and Stretchable Agarose-Based Hydrogels for a Wearable Biosensor. *ACS Applied Bio Materials* **2021**, *4* (8), 6148-6156. DOI: 10.1021/acsabm.1c00501.
- (91) Zhang, L.; Liang, J.; Jiang, C.; Liu, Z.; Sun, L.; Chen, S.; Xuan, H.; Lei, D.; Guan, Q.; Ye, X.; et al. Peptidoglycan-inspired autonomous ultrafast self-healing bio-friendly elastomers for bio-integrated electronics. *National Science Review* **2020**, *8* (5). DOI: 10.1093/nsr/nwaa154 (accessed 10/17/2023).
- (92) Sun, F.; Liu, L.; Liu, T.; Wang, X.; Qi, Q.; Hang, Z.; Chen, K.; Xu, J.; Fu, J. Vascular smooth muscle-inspired architecture enables soft yet tough self-healing materials for durable capacitive strain-sensor. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 130. DOI: 10.1038/s41467-023-35810-y.
- (93) Wen, B.; Dai, Y.; Han, X.; Huo, F.; Xie, L.; Yu, M.; Wang, Y.; An, N.; Li, Z.; Guo, W. Biomineralization-inspired mineralized hydrogel promotes the repair and regeneration of dentin/bone hard tissue. *npj Regenerative Medicine* **2023**, *8* (1), 11. DOI: 10.1038/s41536-023-00286-3.
- (94) Ge, G.; Lu, Y.; Qu, X.; Zhao, W.; Ren, Y.; Wang, W.; Wang, Q.; Huang, W.; Dong, X. Muscle-Inspired Self-Healing Hydrogels for Strain and Temperature Sensor. *ACS Nano* **2020**, *14* (1), 218-228. DOI: 10.1021/acsnano.9b07874.
- (95) Baumgartner, M.; Hartmann, F.; Drack, M.; Preninger, D.; Wirthl, D.; Gerstmayr, R.; Lehner, L.; Mao, G.; Pruckner, R.; Demchyshyn, S.; et al. Resilient yet entirely degradable gelatin-based biogels for soft robots and electronics. *Nature Materials* **2020**, *19* (10), 1102-1109. DOI: 10.1038/s41563-020-0699-3.



- (96) Yu, X.; Hu, Y.; Shi, H.; Sun, Z.; Li, J.; Liu, H.; Lyu, H.; Xia, J.; Meng, J.; Lu, X.; et al. Molecular Design and Preparation of Protein-Based Soft Ionic Conductors with Tunable Properties. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (42), 48061-48071. DOI: 10.1021/acsami.2c09576.
- (97) Xu, J.; Chen, T.-Y.; Tai, C.-H.; Hsu, S.-h. Bioactive self-healing hydrogel based on tannic acid modified gold nano-crosslinker as an injectable brain implant for treating Parkinson's disease. *Biomaterials Research* **2023**, *27* (1), 8. DOI: 10.1186/s40824-023-00347-0.
- (98) Zhao, Y.; Ohm, Y.; Liao, J.; Luo, Y.; Cheng, H.-Y.; Won, P.; Roberts, P.; Carneiro, M. R.; Islam, M. F.; Ahn, J. H.; et al. A self-healing electrically conductive organogel composite. *Nature Electronics* **2023**, *6* (3), 206-215. DOI: 10.1038/s41928-023-00932-0.
- (99) Wang, N.; Yang, X.; Zhang, X. Ultrarobust subzero healable materials enabled by polyphenol nano-assemblies. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 814. DOI: 10.1038/s41467-023-36461-9.
- (100) Preparation of self-healing hydrogel with good antibacterial activity for preparing wound dressing. CN114479124B.
- (101) Injectable self-healing hydrogel loaded with mesenchymal stem cells (MSCs), its preparation method and application. CN114246982A.
- (102) Near-infrared response hyaluronic acid hydrogel for articular cartilage repair and preparation method thereof. CN113583262B.
- (103) Preparation method of injectable self-healing hydrogel for promoting regeneration of periodontal tissues. CN113384754B.
- (104) Biocompatible self-healing polymers and uses thereof. WO2023084521A1.
- (105) Three-dimensional bionic self-healing hydrogel fiber scaffold composition and preparation method and application thereof. CN111068107A.
- (106) Self-healing thermoplastic elastomer composition. WO2023009830A1.
- (107) Production of heparin-like polyurethanes with self-repairing property using polyether polyols. CN116284671B.
- (108) Strong antioxidant and rapid antibacterial wound repair self healing pharmaceutical hydrogels with strong adhesion and promoting blood vessels. CN116440066A.
- (109) Glycol chitosan-based hydrogel capable of exhibiting self-healing behavior in the presence of iron oxide nanoparticles without the use of toxic crosslinkers, and use in drug delivery. US20190298852A1.
- (110) Quesada Cabrera, R.; Meersman, F.; McMillan, P. F.; Dmitriev, V. Nanomechanical and Structural Properties of Native Cellulose Under Compressive Stress. *Biomacromolecules* **2011**, *12* (6), 2178-2183. DOI: 10.1021/bm200253h.
- (111) Juan, L.-T.; Lin, S.-H.; Wong, C.-W.; Jeng, U. S.; Huang, C.-F.; Hsu, S.-h. Functionalized Cellulose Nanofibers as Crosslinkers to Produce Chitosan Self-Healing Hydrogel and Shape Memory Cryogel. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (32), 36353-36365. DOI: 10.1021/acsami.2c07170.
- (112) He, Y.; Chen, R.; Zhao, C.; Lu, Q.; Chen, Z.; Zhu, H.; Bu, Q.; Wang, L.; He, H. Design of Near-Infrared-Triggered Cellulose Nanocrystal-Based In Situ Intelligent Wound Dressings for Drug-Resistant Bacteria-Infected Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (46), 51630-51644. DOI: 10.1021/acsami.2c13203.
- (113) Zhong, Y.; Seidi, F.; Li, C.; Wan, Z.; Jin, Y.; Song, J.; Xiao, H. Antimicrobial/Biocompatible Hydrogels Dual-Reinforced by Cellulose as Ultrastretchable and Rapid Self-Healing Wound Dressing. *Biomacromolecules* **2021**, *22* (4), 1654-1663. DOI: 10.1021/acs.biomac.1c00086.
- (114) Ge, W.; Cao, S.; Shen, F.; Wang, Y.; Ren, J.; Wang, X. Rapid self-healing, stretchable, moldable, antioxidant and antibacterial tannic acid-cellulose nanofibril composite hydrogels. *Carbohydrate Polymers* **2019**, *224*, 115147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115147>.
- (115) Shao, C.; Meng, L.; Wang, M.; Cui, C.; Wang, B.; Han, C.-R.; Xu, F.; Yang, J. Mimicking Dynamic Adhesiveness and Strain-Stiffening Behavior of Biological Tissues in Tough and Self-Healable Cellulose Nanocomposite Hydrogels. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (6), 5885-5895. DOI: 10.1021/acsami.8b21588.
- (116) Li, L.; Wang, L.; Luan, X.; Pang, Y.; Zhang, K.; Cheng, Y.; Ji, Z.; Pang, J. Adhesive injectable cellulose-based hydrogels with rapid self-healing and sustained drug release capability for promoting wound healing. *Carbohydrate Polymers* **2023**, *320*, 121235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121235>.

- (117) Wang, C.; Niu, H.; Ma, X.; Hong, H.; Yuan, Y.; Liu, C. Bioinspired, Injectable, Quaternized Hydroxyethyl Cellulose Composite Hydrogel Coordinated by Mesocellular Silica Foam for Rapid, Noncompressible Hemostasis and Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (38), 34595-34608. DOI: 10.1021/acsami.9b08799.
- (118) Wang, Z.; Cong, Y.; Fu, J. Stretchable and tough conductive hydrogels for flexible pressure and strain sensors. *Journal of Materials Chemistry B* **2020**, *8* (16), 3437-3459, 10.1039/C9TB02570G. DOI: 10.1039/C9TB02570G.
- (119) Kang, B.; Yan, X.; Zhao, Z.; Song, S. Dual-Sensing, Stretchable, Fatigue-Resistant, Adhesive, and Conductive Hydrogels Used as Flexible Sensors for Human Motion Monitoring. *Langmuir* **2022**, *38* (22), 7013-7023. DOI: 10.1021/acs.langmuir.2c00647.
- (120) Wang, P.; Liao, Q.; Zhang, H. Polysaccharide-Based Double-Network Hydrogels: Polysaccharide Effect, Strengthening Mechanisms, and Applications. *Biomacromolecules* **2023**. DOI: 10.1021/acs.biomac.3c00765.
- (121) Tong, R.; Chen, G.; Pan, D.; Tian, J.; Qi, H.; Li, R. a.; Lu, F.; He, M. Ultrastretchable and Antifreezing Double-Cross-Linked Cellulose Ionic Hydrogels with High Strain Sensitivity under a Broad Range of Temperature. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2019**, *7* (16), 14256-14265. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b03555.
- (122) Ding, H.; Liang, X.; Wang, Q.; Wang, M.; Li, Z.; Sun, G. A semi-interpenetrating network ionic composite hydrogel with low modulus, fast self-recoverability and high conductivity as flexible sensor. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *248*, 116797. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116797>.
- (123) Yin, J.; Pan, S.; Wu, L.; Tan, L.; Chen, D.; Huang, S.; Zhang, Y.; He, P. A self-adhesive wearable strain sensor based on a highly stretchable, tough, self-healing and ultra-sensitive ionic hydrogel. *Journal of Materials Chemistry C* **2020**, *8* (48), 17349-17364, 10.1039/D0TC04144K. DOI: 10.1039/D0TC04144K.
- (124) Ou, Y.; Tian, M. Advances in multifunctional chitosan-based self-healing hydrogels for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2021**, *9* (38), 7955-7971, 10.1039/D1TB01363G. DOI: 10.1039/D1TB01363G.
- (125) Cai, P. C.; Su, B.; Zou, L.; Webber, M. J.; Heilshorn, S. C.; Spakowitz, A. J. Rheological Characterization and Theoretical Modeling Establish Molecular Design Rules for Tailored Dynamically Associating Polymers. *ACS Central Science* **2022**, *8* (9), 1318-1327. DOI: 10.1021/acscentsci.2c00432.
- (126) Zhang, V.; Kang, B.; Accardo, J. V.; Kalow, J. A. Structure–Reactivity–Property Relationships in Covalent Adaptable Networks. *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144* (49), 22358-22377. DOI: 10.1021/jacs.2c08104.
- (127) Jiang, N.; Zhang, H.; Tang, P.; Yang, Y. Linear Viscoelasticity of Associative Polymers: Sticky Rouse Model and the Role of Bridges. *Macromolecules* **2020**, *53* (9), 3438-3451. DOI: 10.1021/acs.macromol.0c00312.
- (128) Jiang, N.; Zhang, H.; Yang, Y.; Tang, P. Molecular dynamics simulation of associative polymers: Understanding linear viscoelasticity from the sticky Rouse model. *Journal of Rheology* **2021**, *65* (4), 527-547. DOI: 10.1122/8.0000218 (accessed 10/18/2023).
- (129) Anwar Ali, H. P.; Zhao, Z.; Tan, Y. J.; Yao, W.; Li, Q.; Tee, B. C. K. Dynamic Modeling of Intrinsic Self-Healing Polymers Using Deep Learning. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (46), 52486-52498. DOI: 10.1021/acsami.2c14543.



八、生物电子材料

(一) 引言

生物电子材料指能够被应用于生物电子学的材料。生物电子学是将电子设备以移植或附着在皮肤上的形式整合至生物系统中(包括人体)¹⁻⁵的跨学科领域。这个领域正处于活跃的研究阶段,它的兴起为弥合微电子和纳米电子与生物体之间的差距带来了新的可能性。

生物电子学通常涉及使用新型材料和方法进行新设备研发,使电子系统能够在分子、细胞和器官水平上与生物组件相互作用。这种方法利用了生物体感知、处理和响应外部刺激的内在能力,并结合了现代电子组件的精度和速度。通过这一组合实现的多种应用在各个领域中拥有广阔前景,例如实时监测大脑活动或心率、传递治疗性电信号、药物递送、化学传感以及新型假肢装置等等。

生物电子学在很大程度上依赖于一系列能够与生物组织有效整合的专用材料。以有机电子学为例,⁶⁻⁸其包括有机半导体和导电聚合物。这些材料具有柔韧性和生物相容性等优点,使其成为与生物组织建立无缝相互作用接口的理想选择。文献中另一类引人注目的材料是可被人体吸收并用于制造瞬态生物电子设备的可生物降解材料。^{4,9,10}

生物电子设备中使用的材料被精心设计,具有特定的、依赖于应用的属性,这些属性对其性能至关重要。其中包括:

1. 柔软性和延展性;
2. 与生物组织的黏附性;
3. 生物相容性、无毒性、耐污染和减少炎症反应;
4. 生物再吸收性;
5. 机械耐久性;
6. 对物理刺激的强响应(如压电响应);
7. 对化学环境的强电气响应;
8. 电导率和离子电导率;
9. 有效离子-电子转导。

生物电子设备对这些特性的要求通常高于其他(生物医用材料的)应用的常见需求。例如,由于生物系统中的电信号通常由离子携带,因此在电子设备和活体组织之间形成接口的材料必须有效地将基于电子的信号转换为基于离子的信号。¹¹⁻¹³此外,这些材料必须具有能与其接触的生物材料高度匹配的机械性能,以便它们能够随身体移动并保持身体舒适度。例如,用于器官接口的生物电子材料可能需要较低的杨氏模量。¹⁴任何植入体内的材料也必须具有生物相容性,并能长时间地抵御生物污染。¹⁵

在本章中,我们将分析2003—2023年期间的大约50,000份期刊和专利出版物中的物质、功能和应用数据,以研究这些领域的趋势和关联。此外,我们将重点关注新兴趋势和材料的识别。

(二) 期刊发文和专利申请趋势

图1展示了2003—2023年间生物电子学相关期刊和专利出版物的数量。在这些数据中，可以观察到两个明显的趋势。首先，从2017—2022年，期刊出版物数量显著增加。其次，期刊与专利出版物的比例在此期间也有所增加。这一趋势表明，过去五年学术研究数量有所增加，但尚未实现商业化。

在期刊发文数量排名前100的研究机构中，按平均单篇被引次数计算的前15名研究机构如图2所示。该统计数据衡量了每篇出版物的平均影响力。根据此排名，大多数顶尖机构均位于美国或中国，其中平均引用次数和出版物总数排名最高的机构分别是麻省理工学院和中国科学院。

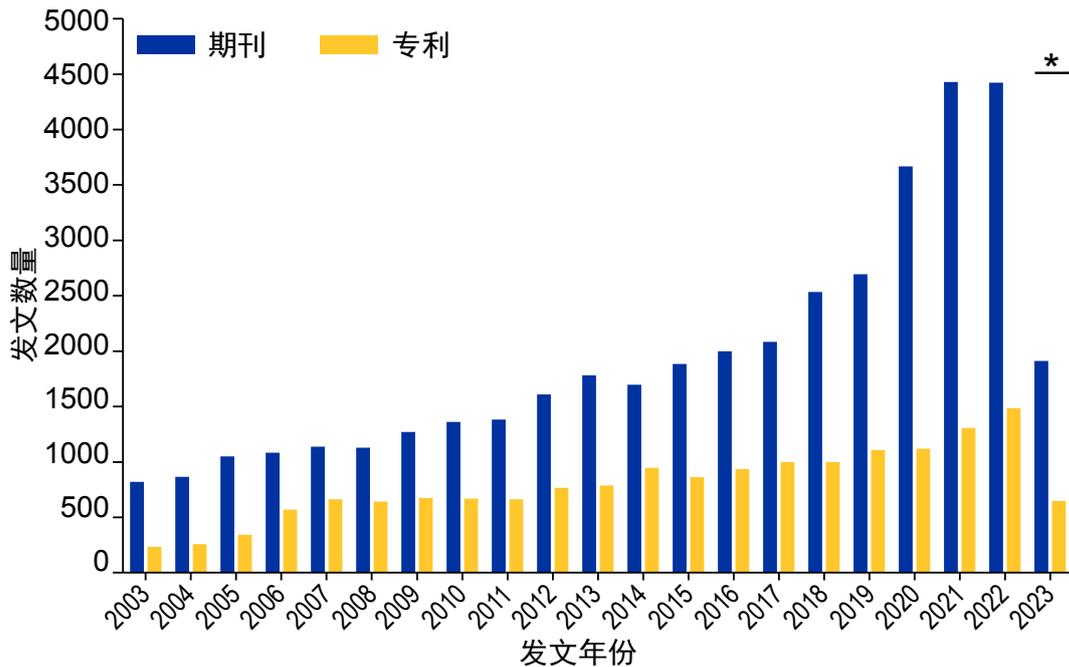


图1: 2003—2023年期间生物电子领域年度期刊和专利发文数量（期刊：蓝条，专利：黄条）。*2023年数据截至8月。

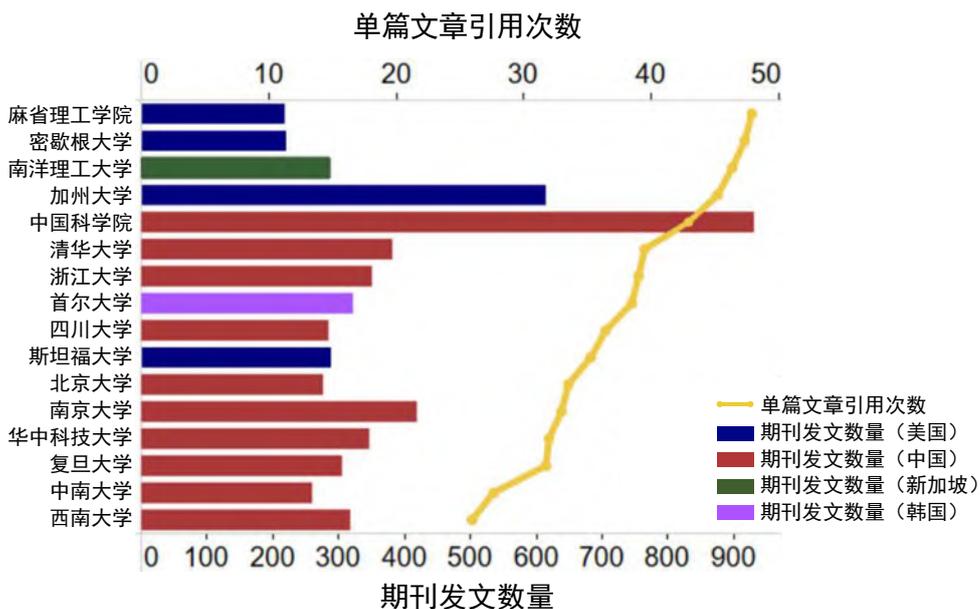


图2: 单篇文章引用次数排名前15位的研究机构（黄线）。2003—2023年期间的总出版物数量以条形显示；不同条形颜色表示不同国家/地区位置（蓝色：美国，红色：中国，深绿色：新加坡，紫色：韩国）。



图3和图4总结了生物电子材料领域的专利活动。在**图3**中，排名靠前的专利权人分为商业实体和非商业实体。分析表明，就产生的专利族数量而言，大部分商业专利活动是由美国公司产生的，而非商业专利活动更多是由中国机构推动的。值得关注的是，加州大学是一个例外，其作为专利权人的专利出版物数量超过了任何其他研究机构。造成这种情况的部分原因是加州大学是由10所独立的公立大学组成的。

图4(A)中随时间变化的专利出版物趋势表明，与美国相比，中国的专利活动自2017年以来增长更

为显著。在过去10年中，韩国的专利出版物相对数量也显著增长。

图4(B)显示了国家专利局和专利合作条约(PCT)体系的专利活动流程。其中，“活动”的定义为发布专利文档(申请或授予专利)的事件。左侧栏显示了专利活动数量排名前十的专利权人国家/地区。右侧栏显示了进行专利活动的专利局。连接两者的中间栏则表示该专利族中第一个专利的申请专利局。

例如，由美国专利权人向日本国家专利局提交的专利申请可能首先作为专利合作条约/世界知识

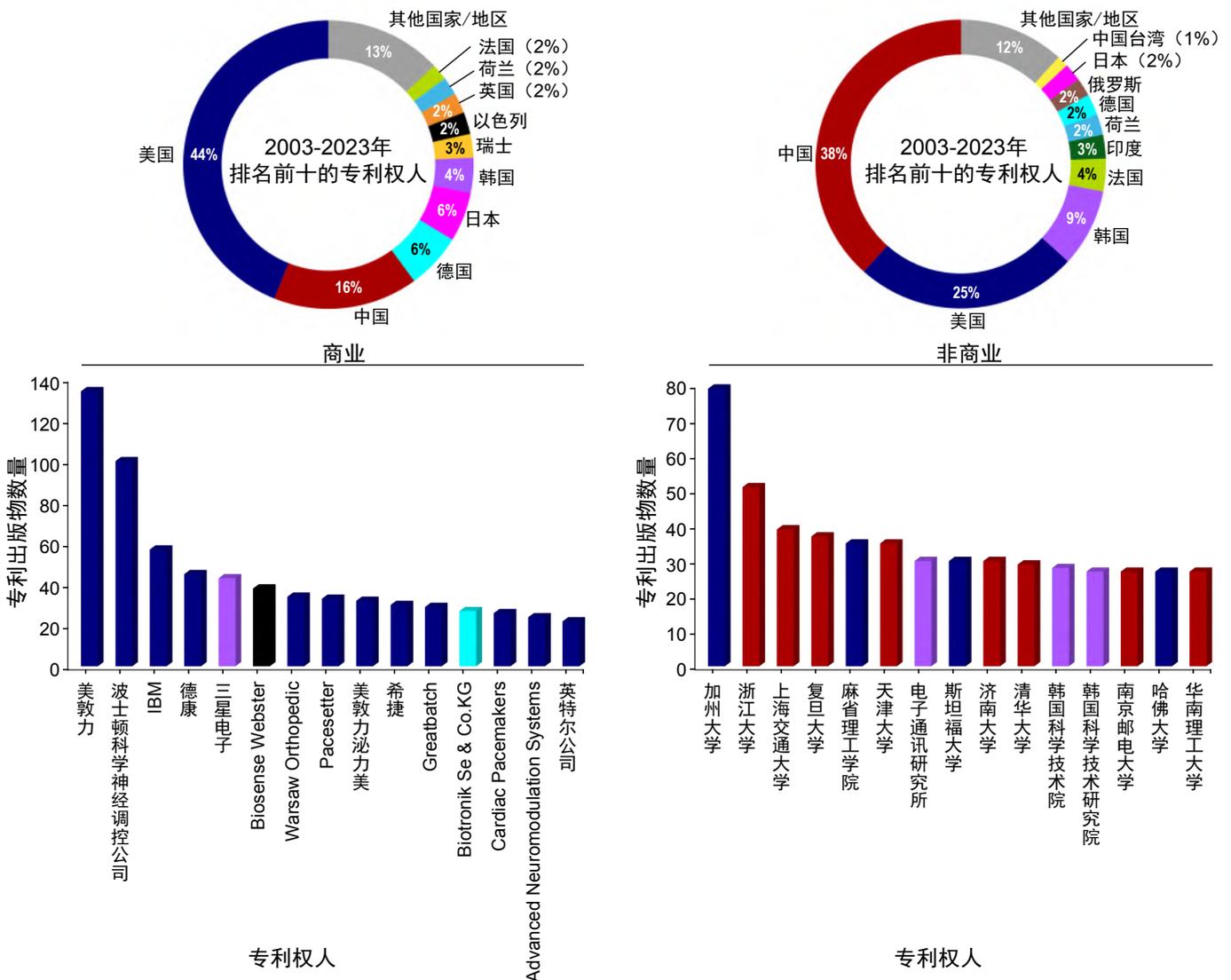
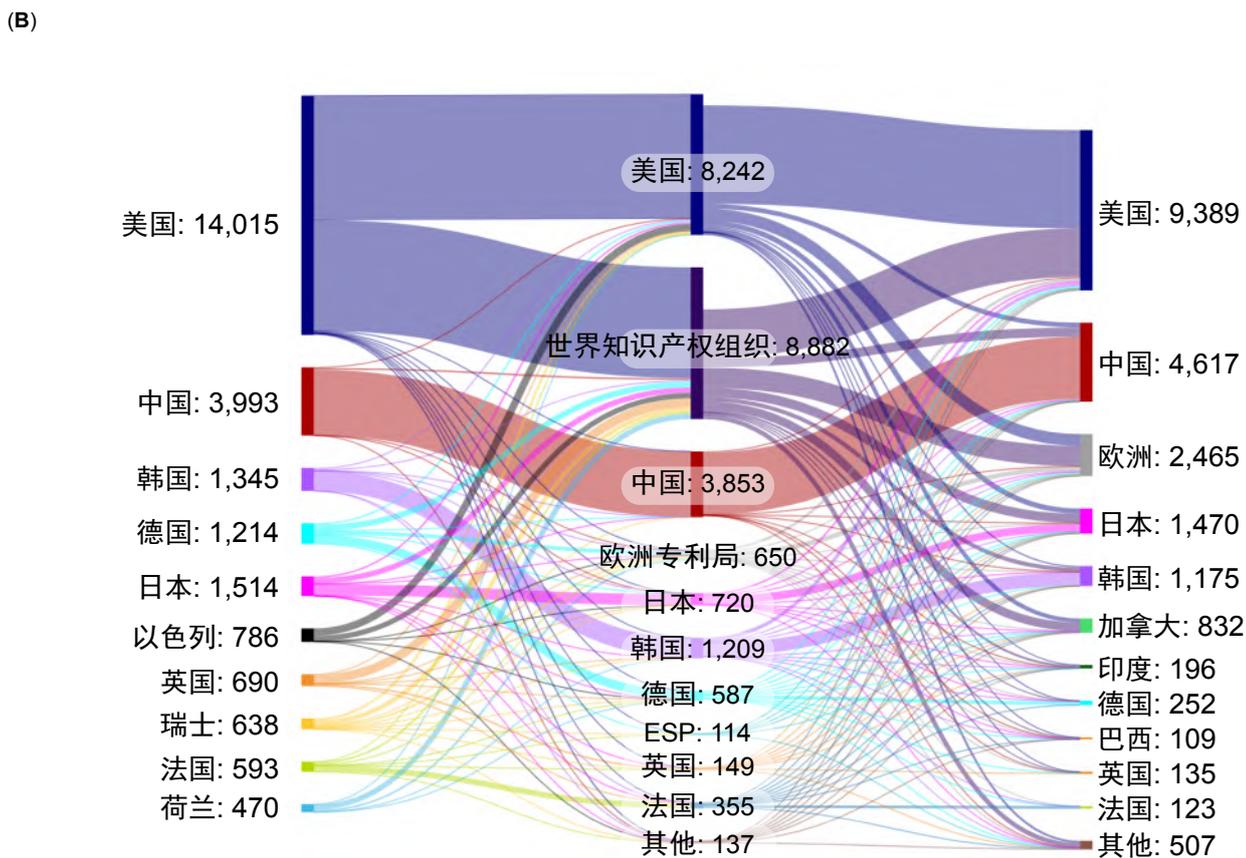
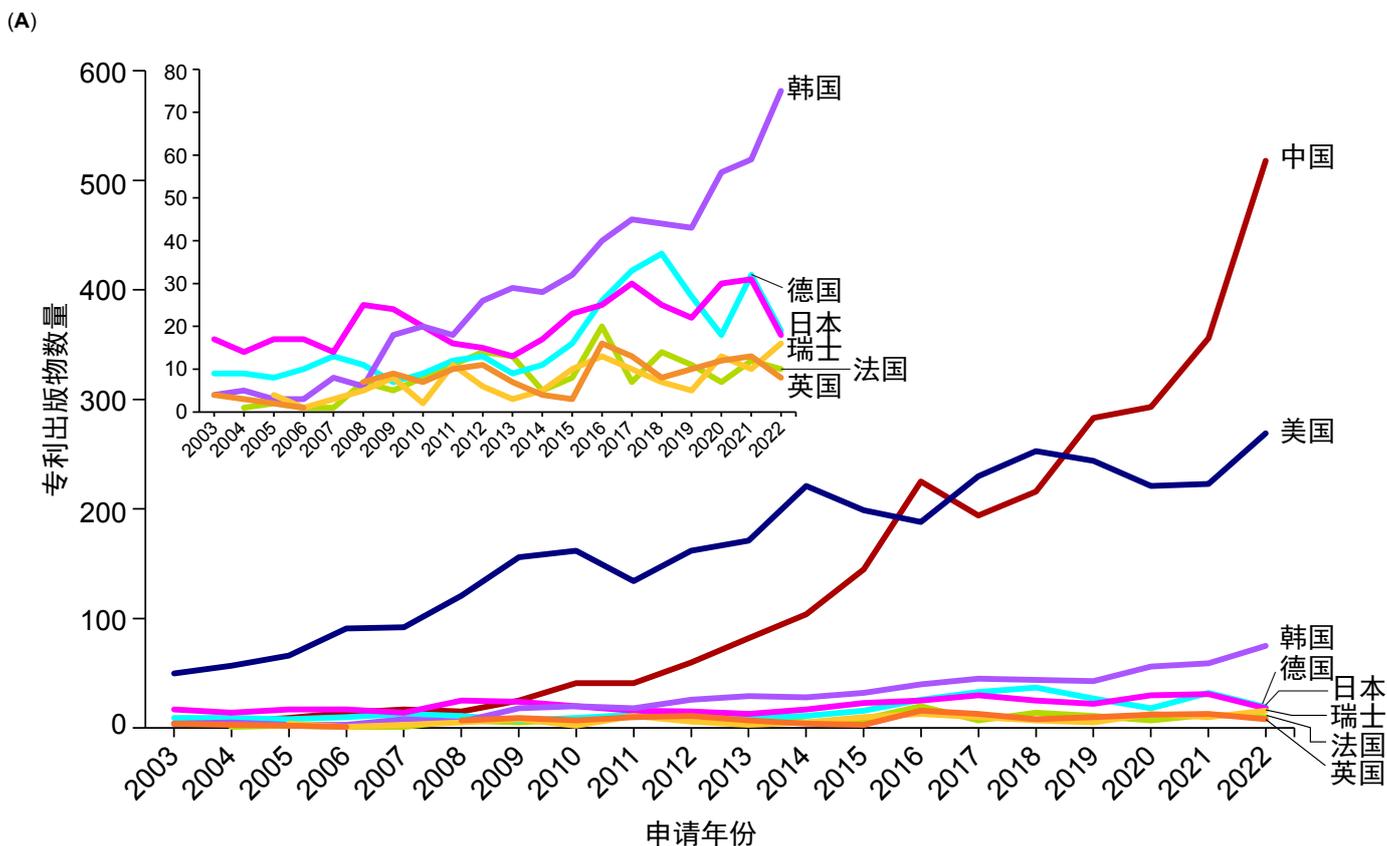


图3: 上图: 2003—2023年期间公布的专利数量排名前十的国家/地区。下图: 同期生物电子领域排名前15位的专利权人。这两张图均分为商业和非商业实体。条形图按国家/地区进行颜色编码,以匹配环形图表中的颜色方案。



其他：加拿大、墨西哥、以色列、中国台湾、澳大利亚和印度
 其他：以色列、澳大利亚、墨西哥、中国香港、西班牙、澳大利亚、中国台湾和俄罗斯

图4: (A) 2003—2022年期间, 产出年度专利族出版物数量最多的8个国家/地区 (B) 桑基图展示了专利族专利权人所在国 (左)、专利族首次提交申请的专利局 (中) 和专利族成员流向的专利局 (右)。



产权组织申请提交。在此图中，专利活动将从美国流向世界知识产权组织，然后流向日本。

从图中我们可以看出，在美国、法国和瑞士，特定专利族的初始申请大致均匀地分布在专利合作条约和本国/地区专利局之间。对于德国、韩国和日本专利权人而言，大部分初始申请均在美国专利及商标局提交。英国公司则更青睐专利合作条约申请，而中国公司的大部分首次申请则是在中国国家专利局提交。

图5(A)显示了2003—2023年期间发表的期刊和专利中讨论的生物电子设备在人体内使用的位置。通过计算提到身体特定器官或区域（包括同义词）的出版物总数，并根据出版物总数进行标准化来进行分析。

针对面部区域的设备约占生物电子材料总应用的37%。相关研究在一定程度上已经推进至商业化。例如Argus II视网膜假体系统于2013年成为FDA批准的首个视网膜植入物。^{16,17}该设备使用铂电极、钛和铌，其中许多组件封装在聚二甲基硅氧烷（PDMS）中。¹⁸对视网膜植入物的后续研究针对“用具有更高电荷注入极限的材料代替电极中的铂”进行了探讨，例如导电材料聚合物和纳米复合材料。¹⁹电荷注入极限是指在不超过会导致不可逆且可能具有破坏性的化学反应（主要是水电解）的电压情况下，可传递的电荷量。近期的一个研究示例是基于氧化铌的视网膜植入物，并使用碳化硅和二氧化硅进行绝缘。²⁰

大脑和神经系统紧随其后，占生物电子材料总应

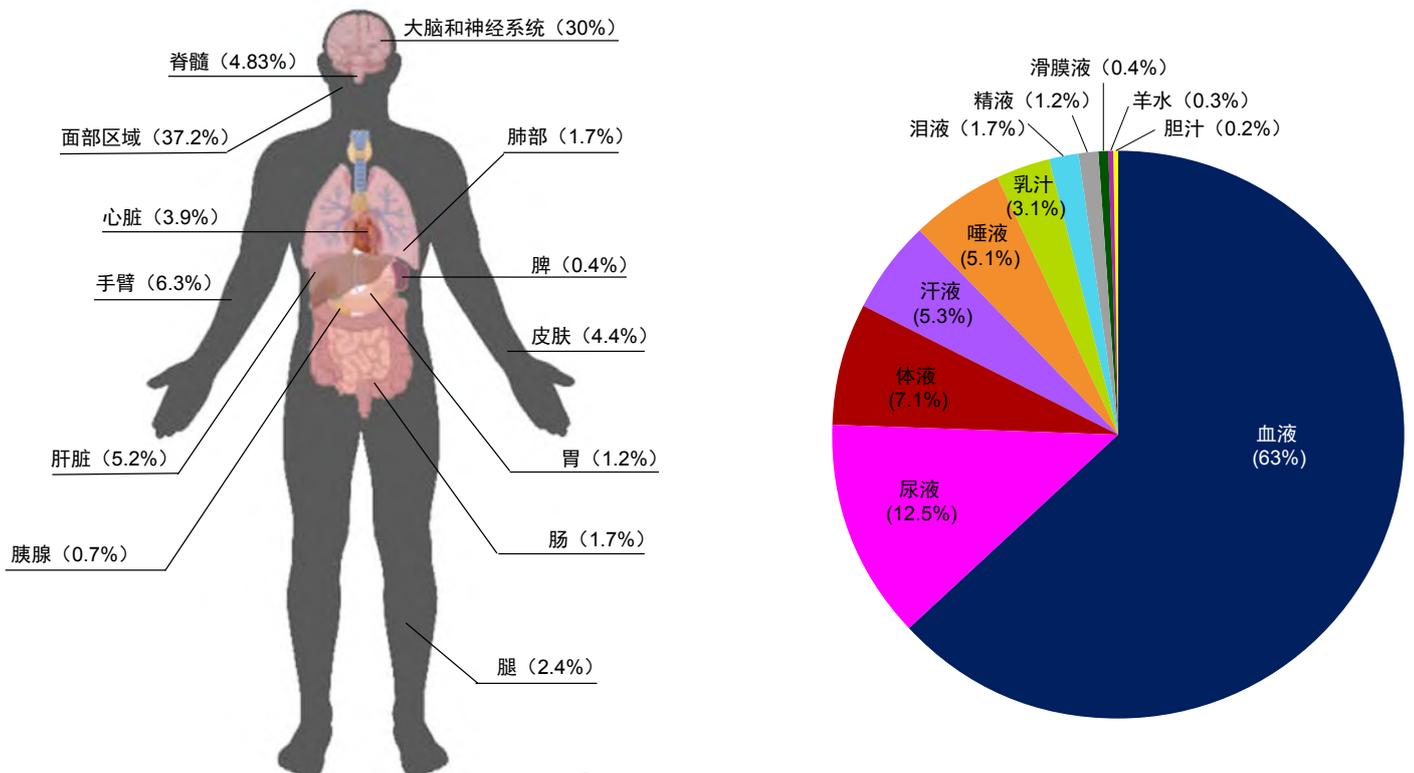


图5: (A)人体轮廓图，展示了身体不同部位使用生物电子设备的出版物分布情况（2003—2023）。(B)饼状图显示了与生物电子应用有关的出版物中各种生物流体的分布情况。

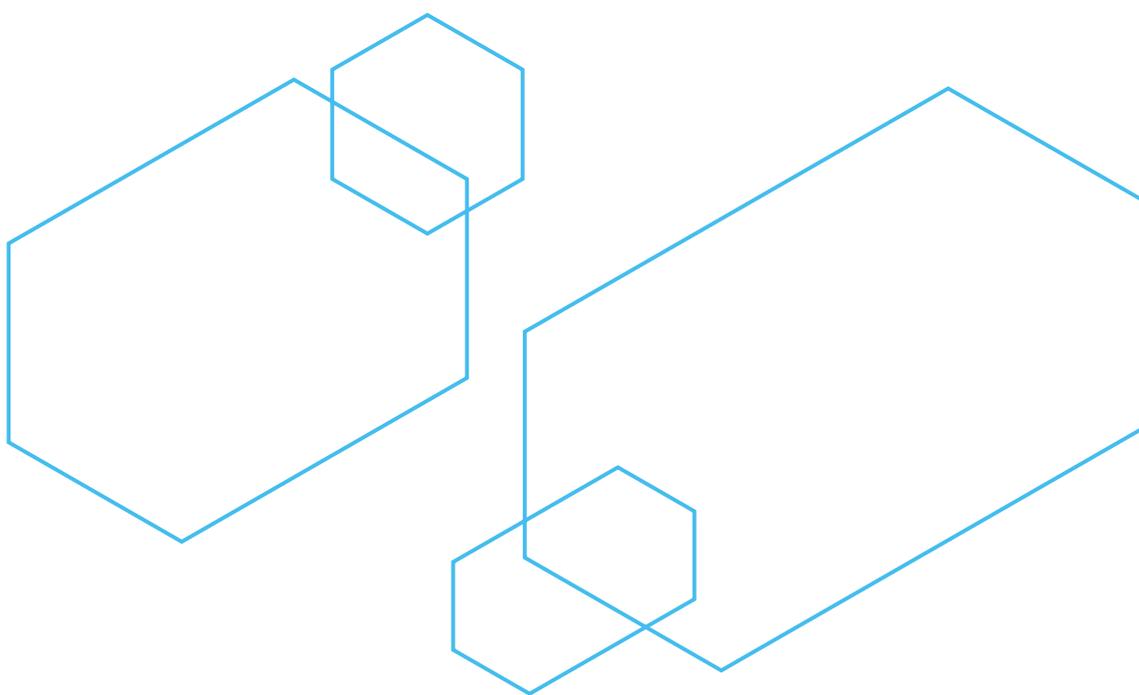
用的30%。该领域的应用包括深部脑刺激 (DBS)，其可通过向大脑传递精确的电脉冲来减轻运动症状，从而显著改善帕金森病患者的生活质量。²¹⁻²³商业DBS设备中使用的材料包括聚氨酯或聚二甲基硅氧烷封装的铂铱电极。^{24,25}此外，自2015年以来，向脊髓传递电刺激（用于治疗慢性疼痛等）的设备已进入美国市场。

对于复制神经系统组件的设备和材料（如神经形态设备和人工神经）的研究日益增加，使得该领域备受关注。其中包括基于修复周围神经的导电水凝胶材料，²⁶使用多种材料制成的大脑接口神经形态设备，²⁷以及使用聚(3-己基噻吩)/聚乙二醇纳米线打印在柔软硅胶上的可以复制触觉和其他感的传

感器。²⁸

在心脏应用方面，生物电子设备用于监测和传递电信号，甚至取代心脏组织。²⁹其他主要应用领域还包括肌电假肢，生物电子设备使截肢者能够利用残余肌肉信号控制假肢，³⁰以及用于身体内部连续监测的传感器，例如在肝脏³¹或新兴发展的领域，皮肤中。^{32,33}

图5(B)通过与**图5(A)**类似的分析概述了与生物电子设备相结合的各种生物流体。实时血糖水平追踪等应用^{34,35}以及监测和控制尿液的植入或假体设备所涉及的生物流体中，血液和尿液占据了大约75%。³⁶剩余25%包括生物流体、³⁷汗液、³⁸唾液³⁹和乳汁。⁴⁰



(三) 关键材料和应用

在分析研究趋势时，有几种可能的方法对生物材料进行分类。在本章中，我们将以三种方式对它们进行分类：

- 化学物质。对于此分类，我们可以按名称和CAS登记号对化学物质进行索引。“CAS内容合集”中的所有期刊和专利出版物都可进行这样的索引。这种分类的示例包括金、石墨烯和聚3,4-乙烯二氧噻吩 (PEDOT)。
- 形式。这种分类可看作是与化学物质分类相关的正交法。例如水凝胶、纳米颗粒和复合材料。
- 功能。大多数生物电子设备采用混合材料，由几种具有不同性质和功能的材料组成。按功能将生物电子材料进行细分后，我们可以查看每个设备组件中使用的材料。该分类示例包括电极、传感器材料和封装材料。

图6-9显示了根据化学物质对生物电子材料进行分类和识别的趋势。第一组化学物质，金属和无机化合物 (**图6**) 是2003—2023年生物电子材料文献中最常提及的物质类型。

此类中包括几个重要的子分类。第一类是贵金属，包括金、银、铂族金属及其合金。之所以采用这些材料，是因为其具备较高的导电性和化学稳定性，并可以通过成熟方法使其成为功能性纳米材料。^{41,42}

第二类是过渡金属，主要包括铁、钛、铜和镍，及其合金，包括不锈钢和镍钛诺。使用这几种材料的部分原因是由于其已知的生物相容性，特别是钛，⁴³而其他金属则使用惰性聚合物或其他材料封装，以防被身体降解。^{44,45}

而相对于本文讨论的其他材料，贵金属和过渡金属 (如**图6**中的灰色圆圈所示) 的使用并没有显著增加。

可生物降解和可生物吸收的金属 (包括锌、镁、钼) 对于涉及临时置入电子设备的生物电子应用具有独特的意义。⁹这些材料结合了金属的电学特性与随着时间推移在体内安全分解和吸收的能力。全瞬态生物电子设备已经通过结合这些金属与可生物降

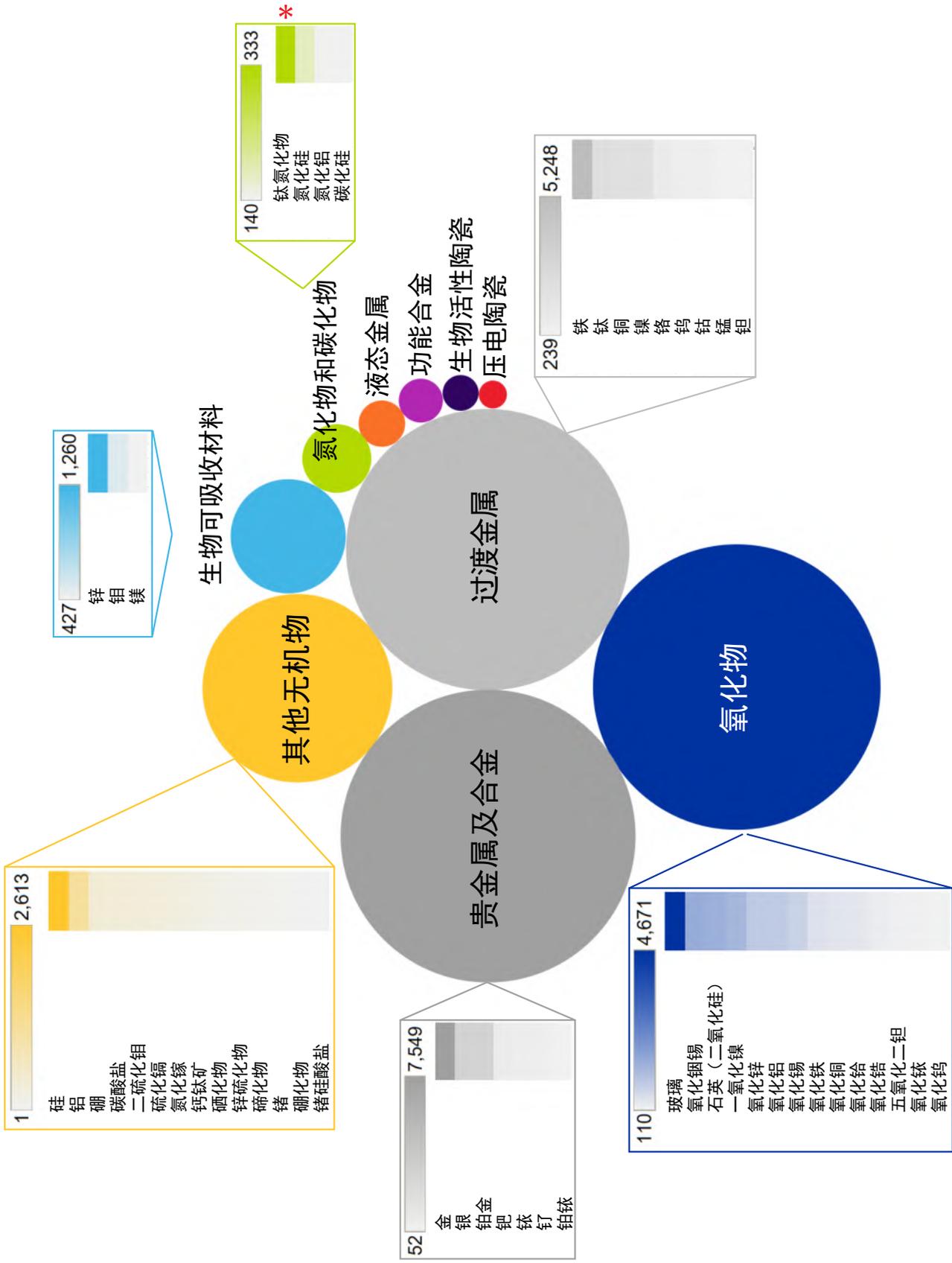


图6: 生物电子领域中金属和无机化合物的使用频率气泡图和热图。气泡大小对应于2003—2023年期间提及材料类型(专利和期刊)的生物电子学相关出版物的数量。星号表示新兴材料(见图9)。

解并封装的聚合物构建而成，例如电子神经刺激器电极和由封装在可生物降解的聚氨酯中的铂组成的功率接收器天线。⁴⁶

金属氧化物涉及具有多种功能的广泛类型的材料，包括用于电气隔离或半导体设备用途的绝缘层（例如二氧化硅、二氧化钛和二氧化钽），或作为电荷导体（二氧化锡、氧化铟锡、氧化铌）。其中，氧化铌或“SIROF”（溅射氧化铌膜，是铌和氧化铌的混合物）得益于其低阻抗、相对较高的电荷注入极限与耐用性，通常被用作生物电子电极接口材料。^{20,47} 在生物电子设备的氮化物材料中，氮化钛作为一种经深入研究用于脑接口多电极阵列（MEA）的材料脱颖而出。⁴⁸

该类别中另一种值得关注的材料是羟基磷灰石。其属于生物活性陶瓷类材料，可用作支架材料，

通过生物电子方式整合至人体骨骼中。⁴⁹

如图7所示，聚合物构成了第二大类生物电子材料，并具有多种功能。最常提及的功能性聚合物均为导电材料，特别是PEDOT、聚吡咯和聚苯胺。PEDOT: PSS是生物电子学研究中最常用的导电聚合物材料。¹通过分析，我们发现PEDOT在期刊和专利出版物中出现的频率大约是其他常见导电聚合物包括聚吡咯和聚苯胺的两倍。这可能是研究人员对聚吡咯和聚苯胺这两种材料在体内的长期稳定性和潜在毒性存在担忧。^{50,51}

第二和第三类最常提及的功能聚合物是用于形成水凝胶的聚合物，特别是聚乳酸、聚乙二醇和聚乙醇醇，以及可生物降解的聚合物，包括聚己内酯和聚乙醇酸。正如本报告其他章节中所讨论的，水凝胶因其与生物组织的物理相似性而在生物电子应用

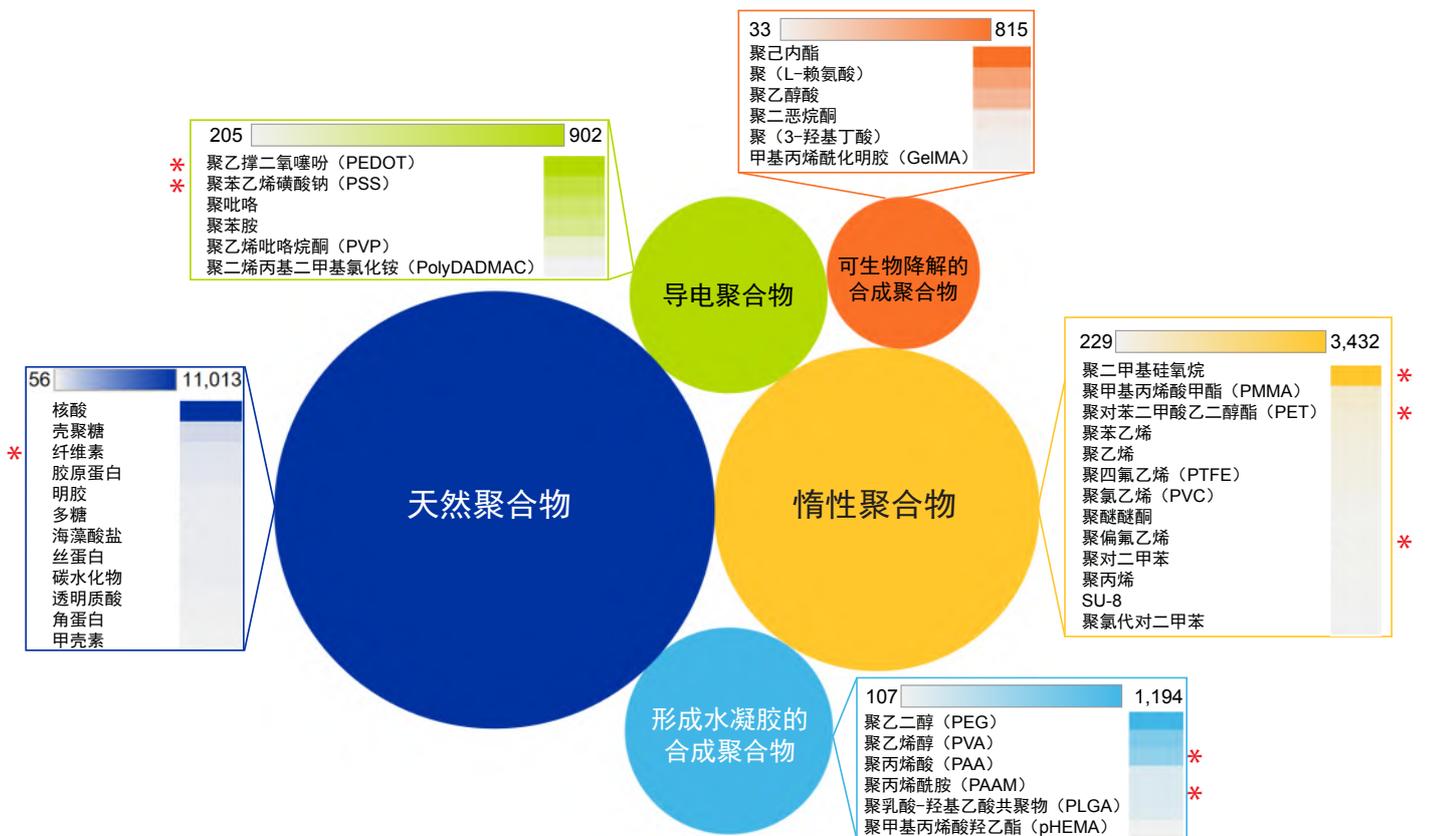


图7: 生物电子领域中各种聚合物的使用频率气泡图和热图。气泡大小对应于2003—2023年期间提及材料类型（专利和期刊）的生物电子学相关出版物的数量。带星号的是新兴材料（见图9）。

中备受青睐。⁵²聚己内酯和聚乙醇酸则可安全地再吸收到体内并用于其他生物医学应用,⁵³这些优势使其成为仅供临时使用的生物电子设备的理想封装材料。

另一类值得关注的聚合物为天然来源聚合物,包括纤维素、壳聚糖和海藻酸盐。⁵⁴由于其生物相容性和再吸收性,这些聚合物引起了广泛的研究关注。最近的一个例子是可生物降解的氧化钼(MoOx)结合海藻酸钠凝胶来制造可吸收的超级电容器,用于为瞬时植入的生物电子设备供电。⁵⁵

丝基材料因其通用性、生物相容性和机械强度而备受关注。^{4,56}例如,使用丝蛋白在植入设备中编码加密数据。⁵⁷在这种情况下,可利用丝蛋白的可调节电学特性和生物降解特性在单个设备上同时编码电子和光学数据。随着时间的推移,这些设备在大鼠模型中降解。同时,人们也在努力使用替代来源生产蛛丝,例如转基因蚕⁵⁸和受蛛丝结构启发的合成人工材料。⁵⁹

生物电子学文献中最常出现的一类聚合物是惰性或非活性聚合物,可用于封装、基材或功能性复合材料中的基质材料。在该领域中,聚二甲基硅氧

烷是(PDMS)最常用的材料。

得益于其多种有利特性,PDMS在生物电子学中得到广泛应用。首先,利用其可调节的柔韧性和弹性可制造出能够机械整合至生物组织中的具有可拉伸性和柔韧性的电子设备。基于聚二甲基硅氧烷的基材通常用于制造柔性电极、^{60,61}传感器⁶²和可穿戴设备。⁶³此外,聚二甲基硅氧烷在可见光和近红外波长下具有光学透明性,使其适合于光学应用,从而实现实时生物过程的监测和成像。

聚二甲基硅氧烷的生物相容性对于生物电子植入物至关重要。例如,聚二甲基硅氧烷包覆的神经接口可以植入大脑或周围神经系统,以记录神经活动或传递电刺激,而不会造成明显的组织损伤或免疫反应。^{64,65}此外,通过使用软光刻和复制成型等技术,PDMS相对容易加工和制造成复杂结构,由此实现快速原型制作和定制,并具备大批量生产的潜力。

如图8所示,碳纳米材料的独特性质使其成为非常有用的生物电子材料。碳纳米管(CNT),包括单壁(SWCNT)和多壁(MWCNT)碳纳米管,用于改善生物电子复合材料的电学和机械性能^{66,67},并用作传感器元件。⁶⁸同样,石墨烯可用作导电填料⁶⁹或

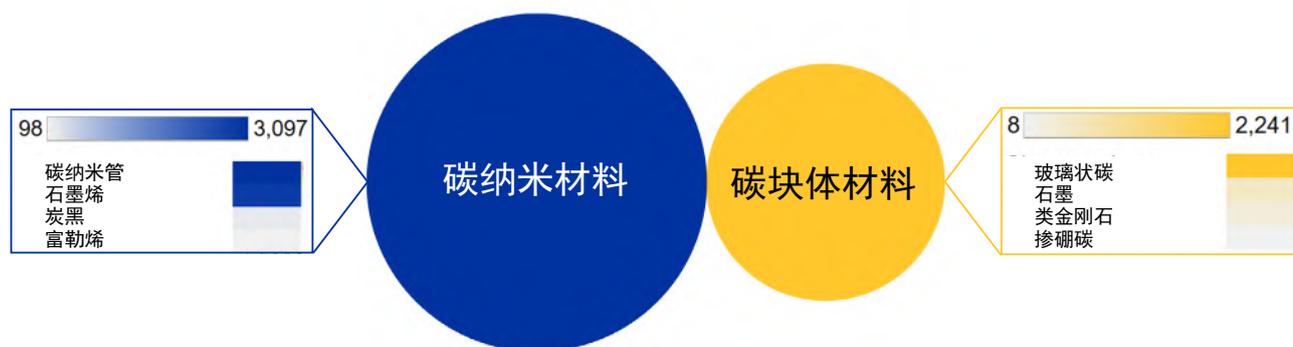


图8: 碳及其同素异形体在生物电子学领域的使用频率气泡图和热图。气泡大小对应于2003—2023年间的出版物数量(包括专利和期刊)。



作为再生骨⁷⁰和神经组织的生物相容性支架的基础材料用于组织工程。⁷¹氧化石墨烯 (GO) 是一种水分散的石墨烯衍生物, 也可作为靶向治疗剂递送的载体用于药物递送。⁷²

图6-8所示的数据是2003—2023年的汇总信息, 因此代表了这期间使用物质的时间平均视图。为了确定近年来使用频率更高的物质 (新兴物质), 我们统计了从2013—2022年每年各种物质被提及的次数, 然后根据2013—2018年期间该物质每年被提及的平均次数进行了标准化。这使我们能够识别在过去5年内使用量不断增长的物质。

图9显示了过去5年中被提及的标准化增长率最

高的物质 (仅限于在2022年内至少在20份出版物中被提及过的物质)。此图将金和硅作为比较基准, 这两种物质的使用在这段时间内并没有显著增加。分析显示, 增长率最高的是:

- 水凝胶形成的聚合物聚丙烯酰胺, 聚乙烯醇和纤维素
- 惰性聚合物聚偏氟乙烯、聚二甲基硅氧烷、聚对苯二甲酸乙酯
- 导电聚合物聚3,4-乙烯二氧噻吩和聚苯乙烯磺酸
- 钛氮化物

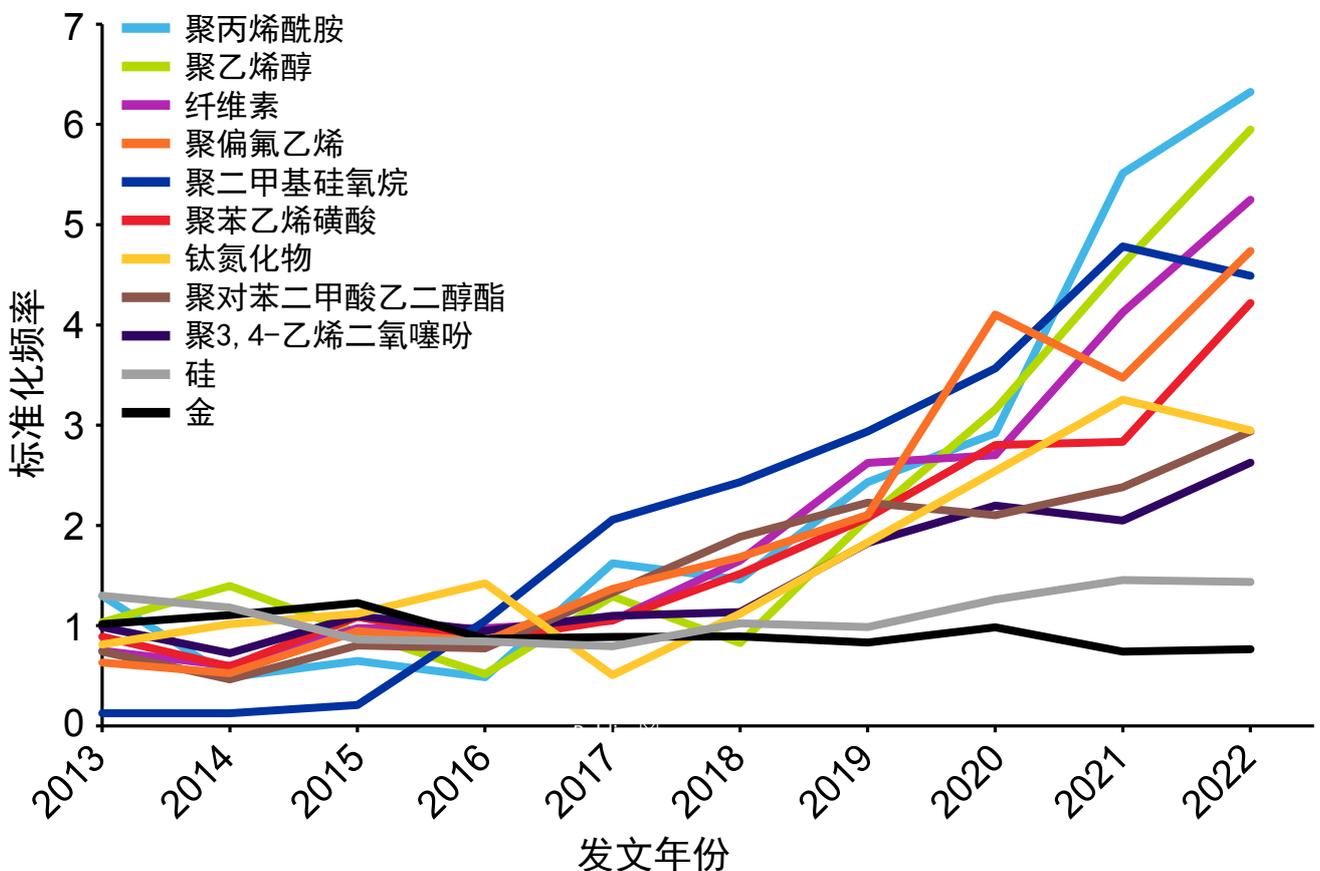


图9: 2013—2022年期间期刊和专利出版物中代表性材料的标准化频率。以金 (Gold) 和硅 (Silicon) 作为比较基准, 这两种物质的使用在统计年份内没有显著增加。

除了化学成分，我们还可以通过物理形态对生物电子材料进行分类，如图10所示。由此，我们可以看出生物电子应用中使用的材料大致分为凝胶（主要是水凝胶）、纳米级材料、大分子、薄膜/涂层和复合材料（在单个设备或材料中，上述某些形态存在显著重叠）。

图9所示的数据表明，水凝胶形成的聚合物表现出明显的新兴趋势，图10所示的形态分类中也显示了这一点。此外，水凝胶与纳米级材料的结合尤其有用。这种方法利用了水凝胶的生物组织相容性、独特的电学和机械性能、功能化潜力以及纳米级材

料的高比表面积。

在图10中，用颜色突出展示了，与期刊文章相比，在专利出版物中被提及的比例特别高的材料形态，这表明这些材料已经进一步向商业化发展。

最后一种生物电子材料的分类方法是根据其设备中的功能进行分类，如图11中的热图所示。在图中，最上方的一行显示了各种材料的功能，左侧列显示了与这些功能相关的最常用的材料。该图表明，单个生物电子材料的主要功能是有源传感器组件、电子组件和生物组织之间的接口材料（包括电传感/映射/刺激应用）、光电材料、信号处理

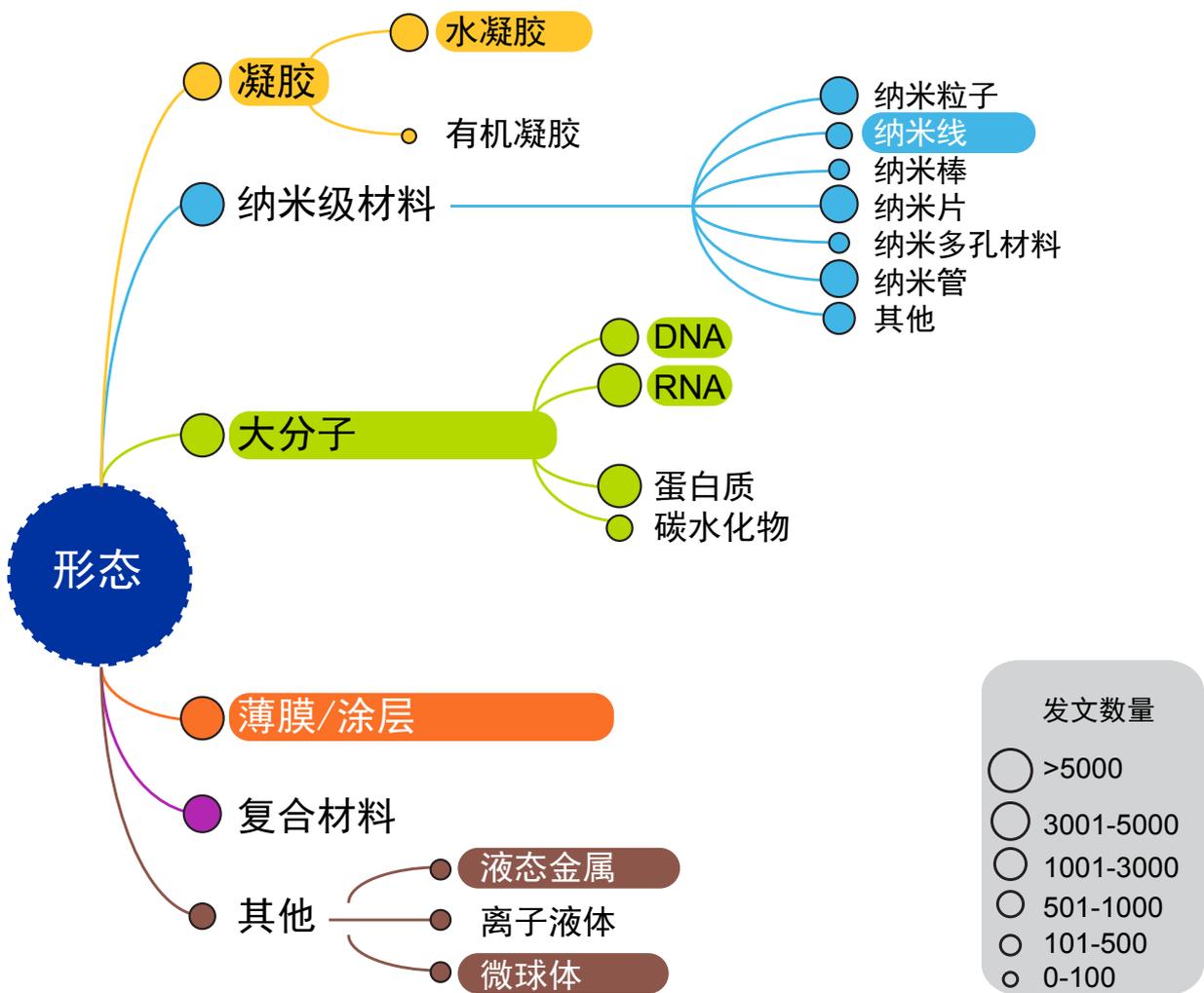


图10: 生物电子学领域中各种形式生物电子材料的分布趋势图。彩色圆圈的大小对应2003—2023年期间的出版物（期刊和专利）的数量。专利与期刊比例高的主题使用彩色圆角矩形突出显示。



元件和机械传感器。总的来说，热图反映了贵金属以及氧化铟锡、石墨烯、钛和聚二甲基硅氧烷聚合物、PEDOT、聚对苯二甲酸乙二醇酯和PMMA得到频繁使用。

生物材料的主要功能之一是在电气设备和生物组织之间形成物理和电气接口。这可以采取电极、电极涂层、生物粘合剂或三者组合的形式。这些元件的主要功能是保持电传感和/或刺激的低阻抗电接触，同时维持与组织的柔性和持久附着。

通常，这些特性的组合在使用复合材料制成的现代生物电子设备中实现，其中一个元件提供所需的机械特性，另一个元件则提供所需的电子和/或离子导电性。值得关注的例子包括：渗透银/聚丙烯酰胺-海藻酸盐水凝胶、⁷³氧化石墨烯/聚乙烯醇水凝胶、⁷⁴碳纳米管/聚二甲基硅氧烷瓶刷弹性体、⁶⁶混合超分子溶剂的PEDOT: PSS、⁷⁵双连续PEDOT: PSS/聚氨酯水凝胶、⁷⁶和PEDOT/功能化氧化石墨烯/聚丙烯酰胺水凝胶。⁷⁷

在生物电子材料与生物组织之间形成黏附良好的共形接口对于生物电子设备功能的稳定可靠性至关重要。然而，在湿软的动态生物接口中很难实现这一点。为此，Zhao等人利用石墨烯-聚乙烯醇纳米

复合材料开发了一种电气生物粘合剂接口，表现出优越的生物相容性、适用性、机械和电气稳定性，以及触发材料脱离的能力。⁷⁴在另一个例子中，一种基于多巴胺甲基丙烯酸酰胺 (DMA)、丙烯酸 (AA) 和丙烯酸甲氧基乙基丙烯酸酯 (MEA) 共聚物 [p (DMA-co-AA-co-MEA)] 的含多巴胺的离子导电聚合物膜与金/聚二甲基硅氧烷双层膜结合，制成防水电极，可用于监测水下心电图 (ECG) 信号，因其可保持导电性并牢固地黏附在皮肤上。⁷⁸在这种材料中，DMA组分提供了防水粘合性能。最近，开发了一种用于精确监测心脏的生物电子贴片，该贴片使用离子导电儿茶酚偶联海藻酸盐 (Alg-CA) 水凝胶，为动态心脏组织提供瞬时粘附。这种材料被用于显示活体大鼠模型中长达4周的心电图信号测量值。⁷⁹

生物电子材料也被整合至生物医学传感器设备中，^{2,11}用于对化学环境⁸⁰或压力⁸¹进行检测。例如，Lee等人⁶⁸开发了一种单壁碳纳米管传感器，这种单壁碳纳米管经人类嗅觉受体蛋白修饰，使得传感器能够以高灵敏度检测低至1飞摩尔浓度的气味。掺杂碳纳米材料，如氮掺杂石墨烯，被用作DNA、蛋白质、葡萄糖和过氧化氢等分子的电化学生物传感器。⁸²⁻⁸⁴

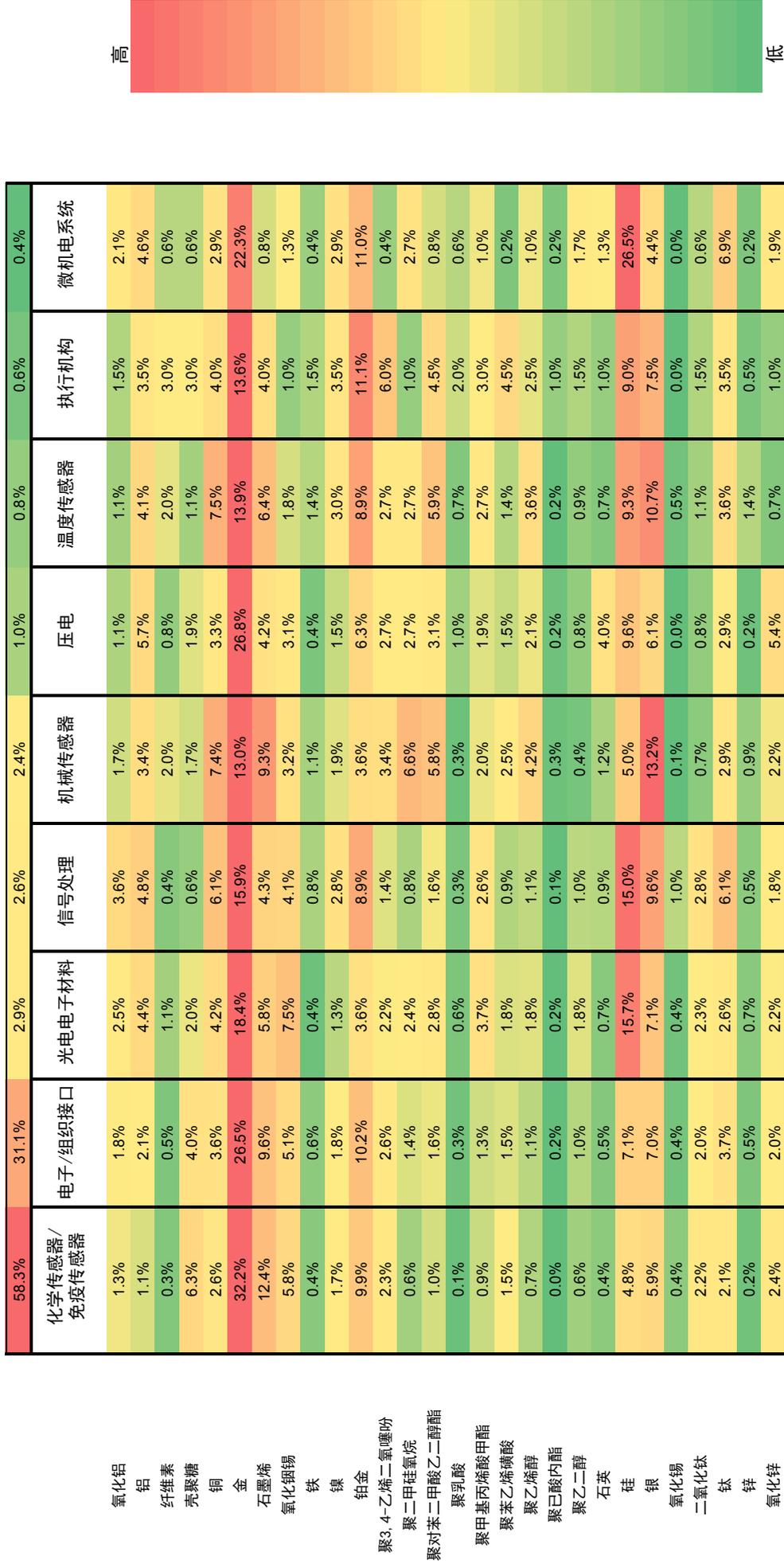


图11: 生物电子材料中最常用的物质(左)与最常用的材料应用(上)间的关系热图。每种物质的相对频率已在每个应用类别中计算。电子/组织接口类别还包括电传感和电刺激。

(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1是2020—2023年间发表的一系列研究文章，代表了生物电子学领域的新兴趋势。选择这些参考文献是为了针对本章第III节中阐述的生物电子学文献分析中重点关注的材料和应用提供示例。这些示例的选择是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。这些示例包括在视网膜植入物、微皮质电成像、可穿戴设备、组织/电极接口和神经接口等应用中使用的IrO_x、PEDOT: PSS、PEG、丝基材料、碳纳米管、水凝胶和PDMS。

表1中值得关注的示例包括一种基于光伏的视网膜下植入物，其视觉分辨率达到28微米，与大鼠的极限视觉分辨率相匹配。^{20,85}该系统使用近红外光将图像投射到植入眼睛的光伏阵列上，光伏阵列直接将电信号传输到视网膜神经网络。该阵列由硅基光伏像素组成，采用氧化铌/钛/铂堆叠电极，以二氧化硅和碳化硅为封装材料。在这种应用中，以溅射氧化铌膜(SIROF)的形式使用氧化铌非常重要，因为相对于其他电极材料，氧化铌具有较高的电荷注入能力。

在第二个例子中，Jiang等人⁸⁶开发并优化了PEDOT: PSS和聚轮烷的混合物，用作可拉伸、可定型的导电材料。该材料优化的关键结构是聚轮烷，由聚乙二醇骨架和环糊精组成。环糊精的主要功能是防止聚乙二醇结晶，以免降低混合材料的机械性能。此外，一部分环糊精经聚乙二醇和甲基丙烯酸酯基团功能化，以控制水溶性，并在材料上形成光致图案。他们还演示了将这种优化后的材料应用于人类和章鱼皮肤上的表面肌电图，并将其作为刺激和映射大鼠大脑的电极阵列。Pokorski等

人还开发了一种使用墨水直写技术(DIW) 3D打印PEDOT: PSS的方法，并使用其打印柔性皮层范围的微皮质电成像阵列，用于刺激小鼠大脑，并进行钙成像。⁸⁷

Chen等人⁸⁸报道了一种用于先进可穿戴设备和皮肤传感器的丝基电极，该电极利用涂覆PEDOT: PSS的电纺丝纤维垫，具有高延展性和抵御皮肤出汗的舒适性。该电极材料的延展性高达250%以上，具有低蒸发阻力(比市售凝胶电极低10倍)和高水蒸气透射率(比皮肤失水率高2倍)。此外，该电极在出汗条件下不会在数据收集过程中造成明显干扰。

生物电子设备复合材料的另一个最新例子是单壁碳纳米管(SWCNT)与基于聚二甲基硅氧烷的瓶刷状弹性体(PDMS BBE)的混合物。⁶⁶通过优化聚合物侧链长度、接枝密度和网络链长度，可使PDMS BBE变得超软，使其适合于心肌和大脑的应用。单壁碳纳米管(掺入重量百分比: 0.4~0.6%)提供导电性。

电薄膜中的软夹层可使高模量薄膜在低模量基材上具有更好的可拉伸性。通过这种方法可以使现有的可拉伸电子材料更多地应用于类组织模量设备，如心肌传感器。Wang等人报道了聚苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯(SEBS)制作中间层，用作电子材料和低模量基材的粘合剂。¹⁴在聚丙烯酰胺(PAAm)水凝胶上设计的SEBS中间层超柔软，比聚二甲基硅氧烷(PDMS)和SEBS低两个数量级左右。该设计进一步应用于基于PEDOT: PSS的电极，机械测试表明夹层插入电极的延展性和柔软性均有所增加。

表2显示了2018—2023年期间生物电子学领域发表的重要专利。专利的选择基于相关性、新颖性、

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/235130310022011303>